

Departement für Pferde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

---

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)  
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von  
Dr. Katja Nuss

**Eine multiphosphorisierte Oberflächenbehandlung  
orthopädischer Implantate: Eine Studie an Schafen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Julia Maria Freudenhammer**

Tierärztin  
aus Eckernförde, Deutschland

genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin  
Prof. Dr. Stephen J. Ferguson, Korreferent

2017



Departement für Pferde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

---

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)  
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von  
Dr. Katja Nuss

## **Eine multiphosphorisierte Oberflächenbehandlung orthopädischer Implantate: Eine Studie an Schafen**

### **Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Julia Maria Freudenhammer**

Tierärztin  
aus Eckernförde, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. Stephen J. Ferguson, Korreferent

2017





meiner Familie



|   |    |
|---|----|
| Zusammenfassung .....   | 1  |
| Summary .....   | 2  |
| 1 Einleitung .....  | 3  |
| 1.1 Zielsetzung der Arbeit .....                                | 4  |
| 2 Literaturübersicht .....                                      | 4  |
| 2.1 Osseointegration .....                                      | 4  |
| 2.1.1 Definition .....  | 4  |
| 2.1.2 Voraussetzungen .....                                     | 5  |
| 2.1.3 Ablauf .....  | 5  |
| 2.2 Implantatmaterial .....                                     | 6  |
| 2.2.1 Titan .....   | 7  |
| 2.2.2 Titanium Grade 5, Ti <sub>6</sub> Al <sub>4</sub> V ..... | 7  |
| 2.3 Implantatoberflächen .....                                  | 7  |
| 2.3.1 Oberflächentopographie.....                               | 7  |
| 2.3.2 Beschichtungen .....                                      | 8  |
| 2.4 Søballe Modell .....  | 9  |
| 3 Material und Methoden .....                                   | 10 |
| 3.1 Aufbau der Studie .....                                     | 10 |
| 3.2 Implantate .....  | 11 |
| 3.3 Tiere .....   | 12 |
| 3.4 Tierversuch .....   | 12 |
| 3.5 Operation .....   | 13 |
| 3.5.1 Operationsvorbereitung .....                              | 13 |
| 3.5.2 Anästhesie .....  | 13 |
| 3.5.3 Chirurgischer Eingriff .....                              | 14 |
| 3.5.4 Postoperative Versorgung .....                            | 16 |
| 3.6 Fluoreszenzapplikation .....                                | 17 |
| 3.7 Schlachtungen und Probengewinnung .....                     | 17 |
| 3.8 Radiologie .....  | 19 |
| 3.9 Push-Out-Test .....   | 19 |
| 3.10 Probenaufbereitung Dickschnitte .....                      | 20 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.11  | Mikroradiographien.....                    | 21 |
| 3.12  | Histomorphometrie.....                     | 21 |
| 3.13  | Histologie BIC.....                        | 22 |
| 3.14  | Fluoreszenzschnitte .....                  | 23 |
| 3.15  | Statistische Auswertung .....              | 23 |
| <hr/> |  |    |
| 4     | Resultate .....                            | 24 |
| 4.1   | Implantate .....                           | 24 |
| 4.2   | Tiere .....                                | 24 |
| 4.3   | Operation .....                            | 24 |
| 4.4   | Fluoreszenzapplikation.....                | 25 |
| 4.5   | Schlachtung und Probengewinnung .....      | 25 |
| 4.6   | Radiologie .....                           | 27 |
| 4.7   | Push-Out-Test.....                         | 27 |
| 4.8   | Probenaufbereitung Dickschnitte .....      | 28 |
| 4.9   | Mikroradiographien.....                    | 28 |
| 4.10  | Histomorphometrie.....                     | 29 |
| 4.11  | Histologie bic .....                       | 30 |
| <hr/> |  |    |
| 5     | Diskussion .....                           | 32 |
| 5.1   | Versuchsmodell .....                       | 32 |
| 5.2   | Operationen .....                          | 33 |
| 5.3   | Überlebenszeiten .....                     | 33 |
| 5.4   | Probengewinnung.....                       | 34 |
| 5.5   | Radiographien und Mikroradiographien ..... | 34 |
| 5.6   | Probenaufbereitung .....                   | 35 |
| 5.7   | Push-Out-Tests .....                       | 36 |
| 5.8   | Histomorphometrie.....                     | 36 |
| 5.9   | Histologie bic .....                       | 37 |
| 5.10  | Schlussfolgerung .....                     | 38 |
| <hr/> |  |    |
| 6     | Literaturverzeichnis.....                  | 41 |

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine multiphosphorisierte Oberflächenbehandlung die Osseointegration von orthopädischen Implantaten fördert, und ob Zwischenräume (Gaps) zwischen Implantat und Knochen überbrückt werden. Als Kontrollgruppen dienten Hydroxyapatit-beschichtete und unbeschichtete Implantate. Hierzu erhielten 17 Schafe sowohl mechanischer Belastung ausgesetzte (loaded) Implantate, als auch Titanlegierungsimplantate, die keiner mechanischen Belastung ausgesetzt waren (unloaded). Das Design der Titanimplantate erlaubte einen 0,75mm breiten Spalt zwischen Implantat und Knochen. Operationen und postoperative Phase verliefen nach Plan. Nach Überlebenszeiten von vier und neun Wochen wurden Implantate und umliegender Knochen unter verschiedenen Parametern beurteilt. Die Auswertung von Radiographien, Mikroradiographien, biomechanischen Push-Out-Tests und histologischen Schnitten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testimplantaten und der Kontrollgruppe. Die Überlebenszeit von vier Wochen erwies sich als zu kurz für eine erfolgreiche Einheilung der Implantate. Die positiven Ergebnisse der Vorläuferstudie (in den Knochen geschraubte Implantate) konnten unter den Bedingungen der vorliegenden Studie (kürzere Überlebenszeiten und Gap zwischen Knochen und Implantat) nicht bestätigt werden.

### Summary

The present study was designed to investigate whether or not a multiphosphonated surface treatment could enhance the osseointegration of orthopedic implants and if gaps between implants and bone could be bridged. Hydroxyapatite coated implants as well as uncoated implants served as control groups. Mechanically loaded implants as well as titanium alloy implants, which were not exposed to mechanical load, were implanted into 17 sheep. The implants were surrounded by a 0,75 mm wide gap. Surgery and post surgery phase went according to plan. After survival times of four and nine weeks implants and surrounding bone were evaluated under different aspects. The results of radiology, microradiology, biomechanical tests and histology showed no significant differences between the tested item and the control items. A survival time of four weeks proved to be too short for successful osseointegration. Under the circumstances of this study (shorter survival time and additional gap) the positive results of a previous study could not be confirmed.

## **1 Einleitung**

Degenerative und akut-entzündliche Prozesse an Knochen und Gelenken betreffen Millionen von Menschen weltweit. Es wird vorausgesagt, dass sich die Anzahl der über 50jährigen, die von schweren degenerativen Skeletterkrankungen betroffen sind, bis zum Jahre 2020 verdoppeln wird [1]. Häufig besteht die operative Therapie aus einem kompletten Gelenkersatz [2].

Die langfristige Funktionsfähigkeit dieser Endoprothesen ist zum überwiegenden Teil von der Osseointegration des Implantates abhängig.

Für die Verbindung von lebendem Knochengewebe mit dem implantierten körperfremden Material ist die Oberflächenbeschaffenheit des Implantates in Hinblick auf Material, Struktur, Beschichtung und deren Wechselwirkung mit dem Knochen entscheidend. Während man bei gängigen Beschichtungen, wie z.B. mit Hydroxyapatit die Integration auf struktureller Ebene über Osseokonduktion zu erreichen versucht, arbeiten andere Materialien unter Berücksichtigung der chemischen Umgebung auf molekularer Ebene. In beiden Fällen versucht man, die Adhäsion und Proliferation von Knochenzellen auf der Oberfläche der Implantate zu verbessern und die Zellen anzuregen, sich bestmöglich zu verankern.

Nano Bridging Molecules hat mit ihrem Produkt SurfLink<sup>®</sup> (SL<sup>®</sup>) eine neuartige Oberflächenbeschichtung entwickelt. In bereits durchgeführten in vivo Studien konnte gezeigt werden, dass Zahnimplantate aus Titan mit dieser neuartigen Beschichtung, die in Beckenknochen von Schafen implantiert wurden, tendenziell besser in den Knochen integriert wurden als nicht beschichtete Titanimplantate [3]. Mit einem neu entwickelten Implantatmodell für Röhrenknochen [4] sollten Implantate, die mit SL<sup>®</sup> beschichtet waren, in dieser Studie auf ihre Eignung zur Verbesserung der Osseointegration unter erschwerten Bedingungen getestet werden.

Ein Teil der Implantate wurde so eingesetzt, dass sie bei Bewegung des Tieres unter mechanischer Belastung standen („loaded“), andere wurden so implantiert, dass zwischen Knochen und Implantat ein Gap verblieb, der vom nachwachsenden Knochen überbrückt werden sollte. Sowohl die Oberfläche der verwendeten Implantate als auch der umgebende Knochen wurden unter mehreren Gesichtspunkten beurteilt.

### 1.1 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, mit SL<sup>®</sup> beschichtete, für die spätere Nutzung in der Orthopädie hergestellte Implantate unter mechanischer Belastung auf ihre Osseointegration zu testen. Zusätzlich wurde untersucht, ob die SL<sup>®</sup> Beschichtung einen Einfluss auf die Überbrückung eines Gaps zwischen Knochen und Implantat hatte.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Osseointegration

#### 2.1.1 Definition

Implantate, die direkt in den lebenden Knochen verankert wurden, zeigten in klinischen Langzeitstudien positive Resultate [5] im Vergleich zu der bis dahin gebräuchlichsten Fixierung mit Knochenzement. Nachdem dies in der Zahnmedizin nachgewiesen worden war, gewann diese „Osseointegration“ auch in der Orthopädie an Bedeutung und sie ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen [6-13]. Der Begriff Osseointegration entstand in den 60iger Jahren und ist geprägt durch den schwedischen Wissenschaftler Per-Ingvar Brånemark. Er beschrieb Osseointegration als die direkte funktionale und strukturelle Verbindung zwischen organisiertem, lebenden Knochen und der Oberfläche eines Gewicht tragenden Implantates [14]. 1983 stellt er die Vorteile der Osseointegration gegenüber einer Implantationstechnik mit Knochenzement (Methylmethacrylat) heraus [10]. Im Gegensatz zu der biologischen Verankerung eines Implantates im Knochen beruht die durch Knochenzement erzielte Verankerung lediglich auf physikalischem Halt, eine funktionelle und strukturelle Verbindung mit dem Knochen wird nicht erreicht. Einige Jahre zuvor wurde dieses Phänomen von Schröder et al. als funktionelle Ankylose bezeichnet [15, 16]. Albrektson definierte Osseointegration als ein auf lichtmikroskopischer Ebene sichtbarer direkter Kontakt zwischen lebendem Knochen und körperfremdem Implantat [8]. In *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* lautet die histologische Definition von Osseointegration: Die direkte Verankerung eines Implantates durch die Bildung von knöchernem Gewebe um das Implantat ohne Wachstum von fibrösem Gewebe im bone-implant-interface [7]. Eine Übersichtsarbeit [17] über Veröffentlichungen (1969 bis 1997), die sich mit Knochenimplantaten befassen, zeigt, dass eine eindeutige Definition des Begriffes Osseointegration nicht möglich ist.



Als allgemeiner Konsens gilt jedoch, dass seit der Definition durch Brånemark das Erreichen eines direkten Implantat/Knochenverbunds das zentrale Erfolgskriterium in der Implantologie darstellt [11].

### **2.1.2 Voraussetzungen**

Zu den Voraussetzungen für die erfolgreiche knöcherne Verbindung zählen ein kritisches Minimum an Primärstabilität sowie ein kritisches Minimum an Distanz zwischen Oberfläche und Knochen [18]. Weiter spielen Faktoren wie mechanische Belastung, bioinertes oder bioaktives Material und eine osteophile Oberfläche sowie die angewandte Operationstechnik und der Zustand des Implantatbettes entscheidende Rollen [8, 19].

### **2.1.3 Ablauf**

Initiierend für den Ablauf der Osseointegration eines Implantates ist die Knochenläsion, die beim Implantieren gesetzt wird. Durch Chemotaxis angezogen migrieren Osteozytenvorläuferzellen aus dem Knochenmark zur Läsion, wo sie proliferieren und zu Osteoblastenvorläufern und Osteoblasten differenzieren. Sie beginnen am Knochenrand (Distanzosteogenese) und, abhängig von der Attraktivität der Implantatoberfläche, auch auf dieser (Kontaktosteogenese), neues Knochenmaterial aufzubauen. Die Kontaktosteogenese besteht aus zwei aufeinander folgenden Schritten: Weil zum Zeitpunkt der Implantation keine Knochenzellen auf der Implantatoberfläche vorhanden sind, muss diese von ausdifferenzierenden osteogenen Zellen bevölkert werden, bevor der Knochenmatrixaufbau beginnen kann [20]. Die Migration dieser Zellen ist die **Osteokonduktion** (erster Schritt), und das Ausmass, in dem sie die Oberfläche besiedeln, hängt stark von deren Osteokonduktivität ab. Eine feste Adhäsion der Zellen ist ausschlaggebend für den weiteren Verlauf der Osseointegration [21]. Das erste Deponieren neuer Knochenmatrix der zu Osteoblasten ausdifferenzierten, an die Implantatoberfläche rekrutierten Zellen wird als *de novo* Knochenformation bezeichnet (zweiter Schritt). Der so zunächst aufgebaute neue Knochen ist wenig organisiert, geflechtartig und baut sich mit zunächst geringer Mineralisation wie ein Gerüst auf. Kollagenfasern sind hier beliebig angeordnet [22]. Dieser Vorgang läuft parallel zur zunehmenden Vaskularisation ab. In schmalen Gaps (kleiner als 1mm [19]) beginnt dieses Knochenwachstum nicht nur auf der Knochenseite, sondern auch auf der Implantatoberfläche, so dass ein Spalt in relativ kurzer Zeit geschlossen werden kann.

Im Folgenden wird das Knochengerüst in Lamellenknochen mit parallel verlaufenden Kollagenfasern umgewandelt. Dies kann (beim Menschen) während des zweiten Monats nach Implantation beobachtet werden. Ab dem dritten Monat beginnt das Remodeling des Knochens, zunächst mit hoher Aktivität, die sich später verlangsamt, aber lebenslang fort dauert [19]. Bone Remodeling ist ein gepaarter Prozess, bei dem es sowohl zu lokalem Entfernen von altem Knochen (Resorption) als auch zu einem Ersetzen durch neu geformten Knochen kommt [23]. Im gesunden Knochen halten sich hierbei Resorption durch Osteoklasten und Aufbau durch Osteoblasten die Waage. Zyklische Belastung, wie sie unter Bewegung stattfindet, stimuliert das Remodeling des Knochens, der sich in der Ausrichtung seiner Struktur der Belastung anpasst [19].

Osseointegration kann man mit direkter Knochenheilung bei der Frakturheilung vergleichen, bei der Knochenfragmente ohne Bildung von fibrösem Gewebe im Spaltbereich durch neuen Knochen verbunden werden. Es besteht jedoch ein fundamentaler Unterschied: Osseointegration verbindet nicht Knochen mit Knochen, sondern Knochen mit körperfremdem Material. Die Beschaffenheit der Oberfläche dieses Materials trägt entscheidend zum Erfolg oder Misserfolg der Verbindung bei [19].

## 2.2 Implantatmaterial

Hench kategorisierte im Jahr 2002 Implantatmaterialien nach ihrer Biokompatibilität in drei Generationen: Bioinerte Materialien (erste Generation), bioaktive Materialien (zweite Generation) und Materialien, die entwickelt wurden, um spezifische zelluläre Antworten auf molekularer Ebene zu stimulieren (dritte Generation) [24]. Als bioinert werden Materialien bezeichnet, die nur eine minimale Immunantwort und Fremdkörperreaktion des Organismus induzieren. Bioaktive Materialien sind solche, welche die Fähigkeit besitzen, mit ihrer Umgebung auf eine Weise zu interagieren, dass die biologische Antwort im Sinne der Gewebe-Oberflächen-Verbindung gefördert wird [2].

Implantatmaterialien mit geringer Biokompatibilität (Kupfer, Silber, Knochenzement) zeigen wenig oder keine Osteokonduktion [7].

### **2.2.1 Titan**

In den 40iger Jahren wurde Titan, das zuvor aufgrund seines exzellenten Korrosionswiderstandes, seiner geringen Dichte und folglich seines geringen Gewichtes in der Raumfahrttechnik genutzt wurde, wegen dieser Eigenschaften auch für orthopädische Zwecke genutzt [2, 18].

Titan ist heute das Material der Wahl für Osteosyntheseimplantate und Endoprothesen beim Menschen [25, 26]. Die Vorteile von Titan sind bemerkenswerte Biokompatibilität, hoher Widerstand gegen Korrosion, keine Toxizität für Makrophagen und Fibroblasten, geringe entzündliche Antwort des umliegenden Gewebes, mechanische Bruchsicherheit und Abwesenheit allergischer Reaktionen [18, 25]. Diese Eigenschaften verbessern signifikant die Verträglichkeit von Langzeitimplantaten und reduzieren so das Risiko von Implantatlockerung und -versagen [2]. Sobald Titan mit Luft in Kontakt kommt, oxidiert seine Oberfläche und bildet einen dünnen Film, den sogenannten "passive film" [18] der einen Korrosionsschutz darstellt. Durch erneute Oxidation kann sich diese Oxidschicht bei Schaden reparieren [27]. Sie setzt sich aus verschiedenen Titanoxiden zusammen ( $\text{TiO}$ ,  $\text{Ti}_3\text{O}_2$ ,  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Ti}_3\text{O}_5$ ,  $\text{TiO}_2$ ). Vor allem das anteilmässig dominierende Titandioxid ( $\text{TiO}_2$ ) ist verantwortlich für die exzellenten biokompatiblen Eigenschaften. Unter anderem adsorbiert Titandioxid Calcium- und Phosphationen [28].

### **2.2.2 Titanium Grade 5, $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$**

Pures Titan, generell als CP („commercially pure“) bezeichnet, ist in vier verschiedenen Graden gebräuchlich, die sich in ihren Anteilen der Spurenelemente Stickstoff, Kohlenstoff, Wasserstoff, Eisen und Sauerstoff unterscheiden. Grade 5 Titanium ( $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$ ) ist die am häufigsten verwendete Legierung und enthält 6% Aluminium und 4% Vanadium.

Ein Nachteil von Titanium Grade 5 ist die mögliche Toxizität von Vanadium [29].

## **2.3 Implantatoberflächen**

Neben anderen Faktoren wie Grösse, Gewicht, Form und Material des Implantates ist seine Oberfläche massgeblich verantwortlich für die erfolgreiche Einheilung.

### **2.3.1 Oberflächentopographie**

Die Oberflächentopographie beeinflusst die Knochenantwort auf mikroskopischer Ebene. Die Topographie von Implantatoberflächen lässt sich grob einteilen in glatt

(Rauigkeit kleiner als 0.5  $\mu\text{m}$ ), minimal rau (Rauigkeit zwischen 1  $\mu\text{m}$  und 2  $\mu\text{m}$ ) und rau (Rauigkeit grösser als 2  $\mu\text{m}$ ) [30]. Eine Steigerung der Oberflächenrauigkeit verbessert die Knochenintegration [31-36].

### 2.3.2 Beschichtungen

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Oberflächenmodifikationen den bone-implant-contact (bic) sowohl bezüglich der Schnelligkeit seiner Entstehung als auch bezüglich seines Ausmasses fördern [37]. Dabei ist die Bedeckung von Implantatoberflächen mit den sehr biokompatiblen [38] Calciumphosphaten wie Hydroxyapatit (auch Hydroxylapatit) oder Tricalciumphosphaten eine Methode, um das Knochenwachstum auf Oberflächen zu stimulieren [39].

Hydroxyapatit (HA) ist eine poröse Kalziumphosphatkeramik, die sich unter den gängigen Implantatbeschichtungen durch seine hohe Osteokonduktivität und sehr geringe Degradierbarkeit auszeichnet [40, 41]. Es ist in seiner chemischen Formel  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  dem Hydroxyapatit des Knochens sehr ähnlich und gilt als das vielversprechendste Kalziumphosphat [42].

Um den gewünschten festen Verbund zwischen Knochenzellen und Implantatoberfläche herzustellen, muss initial die Adhäsion der Osteoblasten und danach ihre Proliferation gefördert werden. Unzureichende Zelladhäsion resultiert vielfach in Implantatversagen [21]. Durch seine poröse Struktur erreicht Hydroxyapatit ein hohes Mass an Osteokonduktivität und schliesslich Integration. Implantate aus Titan und Titanlegierungen werden mittels unterschiedlicher Methoden mit Hydroxyapatit beschichtet. Die gängigste Vorgehensweise für orthopädische Implantate ist dabei die Plasmaspraymethode [38]. Eine solche Behandlung von Oberflächen führt zu einer verbesserten Bindung und Verbreitung von Osteoblasten als dies bei unbeschichteten Titanimplantaten gesehen wurde [43].

Das in dieser Studie getestete SurfLink<sup>®</sup>-surface-treatment gehört in die Gruppe der Oberflächenbeschichtungen, die auf molekularer Ebene arbeiten, um ein erhöhtes Mass an Osseointegration zu erreichen.

SL<sup>®</sup>-surface-treatment bildet eine Monoschicht von permanent gebundenen Multiphosphatgruppen, die in einer hochgradig biokompatiblen Implantatoberfläche resultieren. Hierbei entstehen kovalente Bindungen zwischen den Sauerstoffmolekülen der Oxidschicht des Titanimplantats und den Phosphatgruppen in SL<sup>®</sup>. Es wurde nachgewiesen, dass SL<sup>®</sup> kovalente Bindungen mit Titanoberflächen eingeht [44].

In einer Vorläuferstudie konnte die SL<sup>®</sup> - Beschichtung eine verbesserte Osseointegration von Zahnimplantaten bewirken [45].

### **2.4 Søballe Modell**

Das von Søballe entwickelte und bereits in vielen Studien eingesetzte Modell [4, 46-57] repräsentiert zwei wichtige Konditionen der Implantateinheilung in der Orthopädie: Die Gap-Überbrückung und die mechanische Belastung.

Bei orthopädischen Implantaten, z.B. Hüftprothesen, die ohne Verwendung von Knochenzement eingebracht werden, besteht oft trotz optimaler Vorbereitung des Implantatbettes initial ein zumindest anteiliger [50] Spalt zwischen Implantat und umgebendem Knochen [58-60]. Bis zu einer Million Hüftimplantate werden jährlich weltweit eingesetzt; der Anteil an zementlos implantierten Prothesen nimmt dabei besonders unter den jüngeren Patienten zu und lag 2005 bei 30-40 % [50].

Ein weiterer für die Einheilung des Implantates relevanter Faktor ist, dass die Bindung zwischen Implantat und Knochen einer ständigen und wechselnden mechanischen Belastung standhalten muss.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Aufbau der Studie**

Gegenstand der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie war es, zwei verschiedene Implantate auf ihre Osseointegration in Schafknochen zu testen. Dabei wurde das grössere Implantat im gewichttragenden Aspekt intraartikulär in den medialen Femurcondylus, das kleinere Implantat extraartikulär sowohl in den lateralen und medialen Femurcondylus als auch in die Metaphyse des proximalen Humerus implantiert.

Die Implantate unterschieden sich durch ihre Grösse und Form sowie durch die Art der mechanischen Belastung. Beide Implantate wurden so gesetzt, dass ein Gap von 0.75 mm zwischen Knochen und Implantat entstand. Es sollte getestet werden, ob die Beschichtung mit SL<sup>®</sup> die Überbrückung dieses Gaps ermöglicht bzw. beschleunigt.

Insgesamt 17 weibliche, adulte Schweizerische Alpenschafe wurden als Versuchstiere verwendet. Jedes Tier erhielt Implantate, die auf Grund ihrer Position im Gelenk mechanisch belastet werden sollten und solche, die in einer nicht-belasteten Position eingebracht wurden.

Jedem Tier wurde ein „loaded“ (mechanischer Belastung ausgesetztes) Implantat in die gewichttragende Gelenkfläche des rechten medialen Femurcondylus implantiert (n=17). Von diesen 17 Titanimplantaten waren 8 mit dem zu testenden SL<sup>®</sup> beschichtet und 9 unbeschichtet.

Des Weiteren wurden Gap-Implantate, die keiner mechanischen Belastung ausgesetzt waren, von lateral und extraartikulär in die lateralen Rollkämme von Femur und Humerus platziert. Hier sollten Beschichtungen mit Hydroxyapatit (HA) und SurfLink<sup>®</sup> SL<sup>®</sup> (je n=17) verglichen werden. Mit der gleichen Anzahl an Implantaten, die keiner mechanischen Belastung ausgesetzt waren, wurde im Femur SL<sup>®</sup> mit Titan verglichen. Die Zuordnung zur rechten oder linken Seite war randomisiert. Die Oberflächenbehandlung der einzelnen Implantate war allen an der Studie beteiligten Personen nicht bekannt. Die Entblindung erfolgte erst nach Fertigstellung der Auswertung. Die Schafe wurden vier (Vier-Wochen-Gruppe: 4WG) bzw. neun Wochen (Neun-Wochen-Gruppe: 9WG) post OP geschlachtet und die Einheilung radiologisch, histologisch, histomorphometrisch und biomechanisch ausgewertet.

### 3.2 Implantate

In dieser Studie wurden zwei verschiedene Implantat-Typen verwendet, die sich durch ihre Grösse und Form sowie, nach der Insertion, durch die mechanische Belastung (belastet/unbelastet) unterschieden.

Das grössere Implantat wurde in den gewichttragenden Teil des Femurcondylus, also intraartikulär implantiert. Durch die spezielle Konstruktion des Implantates wurde die mechanische Belastung während des Laufens auf den Knochen weitergeleitet. Dieses mechanisch belastete Implantat bestand aus fünf Untereinheiten: Ankerstab, Schraubenteil, zentralisierender Ring, Testimplantat und Polyethylenkappe (Abb. 1). Zusätzlich standen Ringscheiben zur Verfügung, die bei Bedarf zwischen Schraubenteil und Testimplantat platziert werden konnten. Dies war dann nötig, wenn die Position des Testimplantats erhöht werden sollte, ohne den Schraubenteil zu versetzen.

Die mechanisch nicht belasteten Gap-Implantate (Abb. 2) waren kleiner und bestanden aus dem Testimplantat selber und einer Endkappe, die nach Implantation auf das Implantat geschraubt wurde, um das Einwachsen von Weichteilgewebe zu verhindern.

Beide Implantat-Typen wurden an der Universität Aarhus, Dänemark entworfen und entwickelt und von Jossi Orthopedics AG, Switzerland aus Titan, Grade 5 hergestellt. Die Oberflächen des Schraubenteils und der Testimplantate wurden mittels  $\text{AlO}_2$  angeraut, was in einer Oberflächenrauigkeit von  $2.3\mu\text{m}\pm 0.2$  resultierte. Nach dem Herstellungsprozess wurden die Implantate in einer Reihe von Säuren- und Laugenbädern gereinigt.

Die angerauten Oberflächen der Schraubenteile und Testimplantate wurden anschliessend auf verschiedene Weise behandelt: Die mechanisch belasteten Testimplantate und Schraubenteile für den Femurcondylus wurden entweder mit  $\text{SL}^{\text{®}}$  behandelt oder unbehandelt belassen. Die mechanisch nicht belasteten Gap-Testimplantate wurden entweder mit  $\text{SL}^{\text{®}}$  behandelt, unbehandelt belassen, oder mit Hydroxyapatit überzogen. Die Hydroxyapatitbeschichtung wurde mit der Plasmaspraymethode vorgenommen und wies eine Dicke von ungefähr 0,04 mm und eine Oberflächenrauigkeit von  $7.3\mu\text{m}\pm 0.7$  auf. Alle Implantate wurden sterilisiert und unter aseptischen Bedingungen verpackt.

### 3.3 Tiere

Die Schafe stammten aus der MSRU-eigenen Herde. Alle 17 Tiere waren weiblich und gehörten der Rasse Schweizer Alpenschaf an. Die Altersspanne reichte von 2 Jahren und 5 Monaten bis zu 5 Jahren und 4 Monaten mit einem Durchschnittsalter von 3 Jahren und 5 Monaten.

Die Tiere wogen zwischen 51.2 kg und 83.5 kg mit einem durchschnittlichen Gewicht von 68.4 kg.

Vor ihrer Aufnahme in die Studie wurden die Schafe auf einem Hof in Gruppenhaltung mit Weidegang gehalten.

Die Schafherde, aus der Tiere für eine Studie entnommen werden, wird durchgehend tierärztlich betreut: Im Rahmen eines Entwurmungs- und Impfplanes werden sie regelmässig entwurmt (gegen Magen-Darm-Nematoden, Lungenwürmer, Bandwürmer, grosse und kleine Leberegel mit Hapadex® 5%, 4.0ml/10kgKG per os und gegen Magen-Darmrundwürmer, Lungenwürmer, Räude milben und Nasenfliegen mit Dectomax® 1%, 0.3ml/10kgKG s.c.) und geimpft (gegen Chlostridieninfektionen mit OVILIS® Heptavac P, 2ml Impfdosis s.c. und gegen Moderhinke mit Footvax®, 1ml Impfdosis s.c.).

Die Schafe werden jeweils im Frühling und im Herbst geschoren. In einem sechswöchigen Abstand wird Klauenpflege durchgeführt.

Zur Aufnahme in die Herde werden alle Tiere einer umfangreichen tierärztlichen Untersuchung unterzogen, die neben einer allgemeinen und speziellen Untersuchung auch eine Trächtigkeitsuntersuchung mit Ultraschall einschliesst, die bei jedem weiblichen Tier, das älter als fünf Monate ist, durchgeführt wird. Das Alter der Tiere wird über das Zahnalter ermittelt. Ausschliesslich gesunde, nicht trächtige Tiere werden in die Herde aufgenommen.

### 3.4 Tierversuch

Das Veterinäramt des Kantons Zürich bewilligte diese Studie mit der Nummer 25/2012. Während der Durchführung wurden die Vorgaben des Schweizer Tierschutzgesetzes beachtet und eingehalten.



### **3.5 Operation**

#### **3.5.1 Operationsvorbereitung**

Der Transport der zu operierenden Tiere auf das Gelände der Vetsuisse Fakultät erfolgte zwei Wochen vor dem ersten Operationstermin, um eine Eingewöhnung in die Stallungen der MSRU zu ermöglichen. Die Schafe wurden in Gruppen gehalten und zweimal täglich tierärztlich untersucht. Drei Tage vor dem chirurgischen Eingriff wurde eine per Vacutainer-System (Vacuette®, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Österreich) gewonnene Blutprobe jedes Tieres chemisch und hämatologisch untersucht. Alle Gliedmassen wurden vollständig geschoren, an den Vordergliedmassen bis zur dorsalen Begrenzung der Scapula, an den Hintergliedmassen bis in den Bereich des Femurkopfes. Der Hals wurde beidseits im Bereich der Venae Jugulares geschoren, um am OP-Tag ein hygienisches Einsetzen eines Venenverweilkatheters zu ermöglichen. Die Tiere wurden mit einer geeichten Waage gewogen. Den Schafen wurde 24 Stunden prae OP das Futter entzogen, Wasser stand weiterhin ad libitum zur Verfügung.

#### **3.5.2 Anästhesie**

Zeigte die adspektorische, palpatorische und auskultative präanästhetische Untersuchung des zu operierenden Tieres am Morgen des OP-Tages keine Abweichungen vom Normalzustand, wurde 30 Minuten vor Narkoseeinleitung eine sedative und analgetische Prämedikation mit Buprenorphin (0.01mg/kg KG, Temgesic® Injektionslösung, Reckitt Benckiser (Switzerland) AG, Wallisellen, Schweiz) und Xylazin (0.1mg/kg KG, Xylazin Streuli® ad us. vet., Streuli Pharma, Uznach, Schweiz) vorgenommen. Nach chirurgischer Hautdesinfektion (Chlorhexidine (Hibiscrub®, Regent Medical, Manchester, UK) und Alkohol (Ethanolum ketonatum denaturiert 94% mit 2% Methylethylketon)) einer der beiden bereits geschorenen ventrolateralen Seiten des Halses wurde ein Venenverweilkatheter (BD Angiocath™, Becton Dickinson, Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA) in die Vena Jugularis gelegt. Der Venenverweilkatheter wurde mit Hautheften fixiert (Nahtmaterial: Supramid 2/0, Polyamid pseudomonofil, nicht resorbierbar, schwarz, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und mit einer Verschlusskappe (IN-Stopper, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verschlossen. Die durch den venösen Zugang applizierten Medikamente umfassten Gentamicin (4mg/kg KG, Vetagent® ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Penicillin (30'000 IE/kg KG, Penicillin Natrium

Streuli<sup>®</sup> ad us. vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) zur antibiotischen Versorgung sowie das Antiphlogistikum und Analgetikum Carprofen (4mg/kg KG, Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer AG, Zürich, Schweiz). Jedes Schaf erhielt vor dem Eingriff eine Tetanusimpfung (3000 IE/Tier s.c., Intervet ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz).

Zur Narkoseeinleitung wurden Ketamin (2mg/kg KG i.v., Ketanarkon 100 ad us. vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz), Diazepam (0.1mg/kg KG i.v., Valium<sup>®</sup>, Roche Pharma AG, Rheinach, Schweiz) und Propofol (i.v. Propofol<sup>®</sup> 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stanz, Schweiz) eingesetzt. Nach lokaler Betäubung der Larynxregion wurden die Schafe endotracheal intubiert. Mittels Inhalationanästhesie durch 1.5–2 Vol% Isofluran in O<sub>2</sub> und Propofol i.v. (Propofol<sup>®</sup> 1% Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stanz, Schweiz) wurde die Narkose während der Dauer des Eingriffs aufrecht erhalten. Ausserdem erhielten die Tiere während der Anästhesie eine intravenöse Infusion mit Ringer Laktat. Während der gesamten Narkose überwachte der Anästhesist/die Anästhesistin Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck, inspiratorischen Sauerstoff, Reflexe und Körpertemperatur der Schafe.

### 3.5.3 Chirurgicaler Eingriff

Das OP-Feld wurde mit Chlorhexidin (Hibiscrub<sup>®</sup>, Regent Medical, Manchester, UK) gereinigt, mit Alkohol (Ethanolum ketonatum denaturiert 94% mit 2% Methylethylketon) und Chlorhexidin-Spray (Chlorhexidin 0.5% in Isopropanol 70% gefärbt ad us. vet.) aseptisch vorbereitet und mit sterilen OP-Tüchern abgedeckt. Vier ChirurgInnen unterzogen sich der standardmässigen Reinigung vor dem Eingriff und wurden steril eingekleidet.

Die OP-Techniken unterschieden sich für die beiden verwendeten Implantat-Typen. Die Schafe wurden in Rückenlage mit den Vordergliedmassen nach kaudal ausgebunden, so dass die Schultergelenke in voller Flexion waren; die Hintergliedmassen so ausgebunden, dass eine Flexion der Kniegelenke erreicht wurde.

Die Operationen wurden von am Projekt beteiligten Humanchirurgen ausgeführt (Prof. Kjeld Søballe, Dr. Jorgen Baas). Professor Søballe hatte die Implantate entwickelt und grosse Erfahrung mit deren Implantation in Hunden. Für die Implantation der mechanisch belasteten Implantate in den medialen Rollkamm des rechten Femurs erfolgte der Zugang durch eine etwa 4 cm lange Inzision über dem medialen Rollkamm

und die Eröffnung der Gelenkkapsel. Die Bohrung des Implantatlagers mit einem Stufenbohrer erfolgte zentral in die Gewicht tragende Fläche des Rollkammes. Die ersten 20 mm dieses Bohrloch hatten einen Durchmesser von 7.5 mm, und der tiefer gelegene Teil einen von 6 mm. Das Implantat wurde in mehreren Schritten eingesetzt: Zunächst wurde der Schraubenteil auf den Ankerstab geschoben und beide Untereinheiten zusammen in die Tiefe des Bohrloches platziert; der zentralisierende Ring wurde in die oberflächlichsten 2mm des Bohrlochs gesetzt; das Testimplantat auf den noch freien Teil des Ankerstabs geschoben, und schliesslich wurde die Polyethylenkappe auf den distalsten Teil des Ankerstabs geschraubt, so dass sie über die Knorpeloberfläche des Gelenkes ragte und so die mechanische Belastung während der Bewegung der Kniegelenks auf das Implantat übertragen konnte. Dadurch, dass der Durchmesser des Testimplantates 1.5 mm weniger betrug, als derjenige der oberflächlichen 20 mm des Bohrloches, entstand ein zirkulärer Spalt (Gap) von 0.75 mm um das Testimplantat herum.

Nach Insertion des Implantates wurden die Gelenkkapsel und die Subkutis mit resorbierbarem Nahtmaterial (2-0 Ethicon Vicryl™, Johnson & Johnson) verschlossen, und die Haut wurde mit Klammern (Auto Suture™, Appose ULC, Tyco Healthcare, Gosport, UK) adaptiert.

Die Implantation der mechanisch nicht belasteten Gap-Implantate in den proximalen Abschnitt beider Humeri wurde in folgenden Schritten durchgeführt: Der Zugang erfolgte von lateral durch eine Inzision direkt über dem gestreckten Schultergelenk. Mittels Wundspreizern wurden der Musculus Supraspinatus und der Musculus Deltoideus so verlagert, dass die Knochenoberfläche des Humerus zugänglich wurde. In craniolateraler Richtung wurde dann auf Höhe des Tuberculum Majus im 90 Grad Winkel zur Knochenoberfläche ein Bohrloch von 7.5 mm Durchmesser und 12 mm Tiefe gesetzt. Die beiden Untereinheiten des mechanisch nicht belasteten Gap-Implantates wurden zusammengeschraubt und gemeinsam so in das Bohrloch platziert, dass die Endkappe in der Kortex zu liegen kam. Dadurch, dass der Durchmesser des Testimplantates 1,5 mm weniger betrug, als derjenige der Endkappe, entstand ein zirkulärer Spalt von 0.75 mm um das Testimplantat herum. Nach Reposition der Muskeln wurden das Weichteilgewebe und die Subkutis mit resorbierbarem Nahtmaterial (2-0 Ethicon Vicryl™, Johnson & Johnson) verschlossen und die Haut mit Klammern (Auto Suture™, Appose ULC, Tyco Healthcare, Gosport, UK) adaptiert.

Die Implantation der mechanisch nicht belasteten Gap-Implantate seitlich in den lateralen Rollkamm beider Femora wurde folgendermassen durchgeführt: Bei gebeugtem Kniegelenk erfolgte der Zugang von lateral durch eine Inzision über dem lateralen Kollateralband des Kniegelenks; der laterale Rollkamm des Femurs wurde so freigelegt. Im 90 Grad Winkel zur Oberfläche des Rollkamms wurde dann ein 12 mm tiefes Bohrloch mit einem Durchmesser vom 7.5 mm gesetzt. Beide bereits zusammengesetzten Untereinheiten des Gap-Implantates wurden in dieses Bohrloch platziert, so dass die Endkappe in der Kortex zu liegen kam. Dadurch, dass der Durchmesser des Testimplantates 1.5 mm weniger betrug, als derjenige der Endkappe, entstand ein zirkulärer Spalt von 0.75 mm um das Testimplantat herum (analog der Schulter). Weichteilgewebe und Subkutis wurden mit resorbierbarem Nahtmaterial (2-0 Ethicon Vicryl™, Johnson & Johnson) verschlossen, und die Haut mit Klammern (Auto Suture™, Appose ULC, Tyco Healthcare, Gosport, UK) adaptiert.

Abschliessend wurde zum Schutz vor Verschmutzung über allen Hautwunden eine Gaze locker mit Klammern befestigt.

### 3.5.4 Postoperative Versorgung

Jedes operierte Tier wurde direkt nach dem Eingriff in den Stall transportiert und stand während der Aufwachphase unter tierärztlicher Beobachtung. Die Haltung erfolgte weiterhin in Gruppenboxen. Zur Schmerzmedikation wurde am OP-Tag vierstündlich Buprenorphin (0.01mg/kg KG i.m., Temgesic® Injektionslösung, Reckitt Benckiser (Switzerland) AG, Wallisellen, Schweiz) verabreicht. An den folgenden Tagen stellte Carprofen (4mg/kg KG i.v., Rimadyl®, Pfizer, Vertrieb Dr. Gräuli AG, Bern, Schweiz) die analgetische Behandlung dar, welche täglich durchgeführt wurde. Die postoperative antibiotische Behandlung erfolgte über vier Tage, wobei Gentamicin (4mg/kg KG, Vetagent® ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) einmal am Tag und Penicillin (30'000 IE/kg KG, Penicillin Natrium Streuli® ad us. vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) zweimal am Tag intravenös verabreicht wurden. Bis zum Schlachttermin wurden die Tiere zweimal täglich tierärztlich untersucht. Die Klammern der Operationswunden wurden 14 Tage post OP entfernt.

### 3.6 Fluoreszenzapplikation

Um den zeitlichen Ablauf der Osseointegration der verwendeten Implantate verfolgen zu können, wurden vier verschiedene fluoreszenzmarkierende Stoffe zu vier aufeinander folgenden Terminen verabreicht. So wurde ermöglicht, die zeitliche Abfolge der Bildung von Knochensubstanz histologisch darzustellen. Zwei Wochen post OP wurde allen 17 Tieren Calceingrün (5 mg/kg KG s.c., Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Buchs, Schweiz) und vier Wochen post OP Xylenolorange (90 mg/kg KG s.c., Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Buchs, Schweiz) appliziert.

Die 13 Schafe der 9WG erhielten zusätzlich sechs Wochen post OP Tetracyclin (20 mg/kg KG s.c., Engemycin® 10%, Intervet Veterinaria AG, Freienbach, Schweiz) und jeweils 48 Stunden vor ihrer Schlachtung eine Injektion von Alizarin-Komplexon-Red (30 mg/kg KG s.c., Alizarin-3-methyliminodiacetic, Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Buchs, Schweiz).

### 3.7 Schlachtungen und Probengewinnung

Die Schlachtungen fanden vier (4/17 Tieren) und neun Wochen (13/17 Tieren) post OP statt.

Die Tiere wurden mittels Bolzenschuss betäubt und per Schnitt durch die Venae Jugulares entblutet. Die Humeri und Femora wurden entnommen und gekennzeichnet. Das Weichteilgewebe über den Implantaten wurde reseziert und ihre Lokalisation im Knochen fotografisch dokumentiert. Anschliessend wurden mit einer Bandsäge (Bandsaw Kolbe K440 H) Knochenblöcke mit dem jeweils zentral liegenden Implantat aus dem Knochen geschnitten. Diese Blöcke wurden dann zur Anfertigung der Probenscheiben in die Exakta-Säge (EXAKT 310 CP) eingespannt (Abb. 3). Bei den Knochenblöcken mit *Gap-Implantaten* wurde zunächst die Endkappe parallel zum Sägeblatt ausgerichtet und im folgenden Schnitt vom Rest des Implantates abgetrennt. Der zweite Schnitt erfolgte im Abstand von 3 mm. So entstand eine 3 mm dicke Knochenscheibe, die dann mit der Bandsäge (Bandsaw Kolbe K440 H) auf 1.5 cm Länge und 1.5 cm Breite zugesägt wurde. Die zur Knochenoberfläche gerichtete Seite wurde markiert. Diese Probe wurde für den biomechanischen Push-Out-Test verwendet (Abb. 4). Die Push-Out-Proben der ersten vier Schafe wurden in feuchte Gaze (NaCl 0.9%) gewickelt und in Gläsern in die ETH transportiert, wo sie am Nachmittag des Schlachttages dem biomechanischen Test unterzogen wurden.

Die Push-Out-Proben der folgenden 13 Schafe wurden in Petrischalen bei -20°C tiefgefroren und zu einem späteren Zeitpunkt getestet.

Der verbleibende Teil des Knochenblockes wurde in einem Glas in 40% Ethanol fixiert, und das Glas in Aluminiumfolie gewickelt, um die Fluoreszenzfarbstoffe vor Sonneneinstrahlung zu schützen. Die Dickschnitte für die histologische Auswertung wurden aus dem verbleibenden Teil des Knochenblockes nach dessen Einbettung in Methylmetacrylat (MMA) angefertigt (siehe 3.10 Probenaufbereitung Dickschnitte).

Bei den Knochenblöcken mit *mechanisch belasteten Implantaten* wurde der erste Schnitt mit der Exakta-Säge nach 7 mm durchgeführt, so dass die Polyethylenkappe abgetrennt wurde. Sie wurde verworfen. Danach wurde eine 3 mm dicke Knochenscheibe für die biomechanische Testung abgetrennt. Mit dieser wurde verfahren wie oben beschrieben. Aus dem verbleibenden Teil des Knochenblocks wurde die Histologieprobe gewonnen, indem die folgenden 4 mm abgetrennt wurden. Die so entstandene Knochenscheibe wurde in einem Glas in 40% Ethanol fixiert, und das Glas zum Schutz vor Sonneneinstrahlung in Aluminiumfolie gewickelt. Die Herstellung der Dickschnitte erfolgte so wie unter Probenaufbereitung Dickschnitte (3.10) beschrieben.

Der Teil des Knochenblockes, der nach diesem Schritt noch in der Säge verblieb, enthielt den *Schraubenteil* der mechanisch belasteten Implantate. Um einen exakt vertikalen Schnitt zu ermöglichen, wurde das Knochenstück aus der Säge genommen und die Längsachse der Schraube mit einem Farbstift markiert. Nach erneutem Einspannen in die Säge wurde der Längsschnitt durchgeführt. Eine der entstandenen Hälften wurde in einem Glas in 40% Ethanol fixiert, und das Glas zum Schutz vor Sonneneinstrahlung wiederum in Aluminiumfolie gewickelt. Die Dickschnitte für die histologische Auswertung der Schrauben wurden aus dieser Schraubenhälfte nach deren Einbettung in Methylmetacrylat (MMA) angefertigt (siehe 3.10 Probenaufbereitung Dickschnitte).

Aus der anderen Hälfte des Knochenblocks wurde die Schraubenhälfte entnommen, bevor sowohl diese als auch der sie zuvor umgebende Knochen in Paraformaldehyd gelagert wurden. Diese Behältnisse wurden an den Sponsor übergeben, der weitere Tests durchführte, die nicht Teil dieser Studie waren.

### **3.8 Radiologie**

Jeder Knochen wurde nach seiner Entnahme und vor dem Zurechtsägen in mindestens einer Ebene geröntgt (Faxitron, HP Cabinet X-Ray System – Faxitron Series).

### **3.9 Push-Out-Test**

Die Push-Out-Tests wurden in einem externen Labor für Biomechanik durchgeführt (Eidgenössische Technische Hochschule, Institut für Biomechanik, Prof. Dr. Stephen J. Ferguson, Höggerberggring 64, 8093 Zürich, Schweiz ). Die Vorbereitung der Proben fand in der MSRU statt und erfolgte so wie unter „Schlachtungen“ beschrieben. Die Proben der ersten vier Schafe wurden am Schlachttag einige Stunden nach ihrer Aufbereitung getestet. Im Unterschied dazu wurden die Proben der folgenden 13 Tiere am Schlachttag zunächst bei -20°C tiefgefroren und 17 bis 20 Tage nach der Schlachtung getestet. Dazu wurden alle Proben eine Stunde vor ihrer Testung bei Raumtemperatur aufgetaut.

Vor der Testdurchführung wurde die exakte Höhe aller Proben mittels Schieblehre gemessen. Zur Testung wurde eine Zwick Z005 elektromechanische Testmaschine (Zwick GmbH & Co, Ulm, Germany) verwendet. Die Knochenstücke mit zentral gelegenem Implantatzylinder wurden mit der markierten Seite nach oben gerichtet auf eine metallene Unterstützungsplattform platziert. Diese hatte eine 8.0 mm grosse, runde Aussparung, die sich direkt unter dem Implantatzylinder befand. Direkt über dem Implantat verfügte die Testvorrichtung über einen 4 mm breiten zylindrischen Metallstift, der bis auf einen Abstand von 1 mm an das Implantat herangefahren wurde. Durch die Markierung der Oberseite der Probe konnte gewährleistet werden, dass die Kraft immer von „ausen“ nach „innen“ (ursprüngliche Lage des Implantates im Knochen) gerichtet war. Der Kraft übertragende Stift wurde langsam auf das Implantat zubewegt, bis eine Vorlast von 5 Newton auf das Implantat erreicht war. Danach betrug die angewandte Geschwindigkeit des Stiftes 5 mm pro Minute. Die benötigte Kraft, um das Implantat aus dem umgebenden Knochen zu drücken, wurde in Newton gemessen und während des Push-Out-Vorgangs kontinuierlich aufgezeichnet. Um unterschiedliche Probenhöhen zu kompensieren, wurden die gemessenen Kräfte in Relation zur zylindrischen Oberfläche der Implantate gesetzt ( $\pi \cdot \text{Durchmesser Implantat} \cdot \text{Höhe Implantat}$ ). Nach den Tests wurden alle Implantate mit dem sie

umgebenden Knochen in Formalin fixiert und in Gläsern an den Sponsor übergeben, der weitere Tests durchführte, die nicht Teil dieser Studie waren.

Nachdem sich die Vorlast von 5 Newton bei der Testung der ersten beiden Implantate als bereits so hoch erwiesen hatte, dass die Implantate aus dem Knochen gedrückt wurden, wurde die Vorlast auf den minimal möglichen Wert von 2 Newton gesenkt.

### 3.10 Probenaufbereitung Dickschnitte

Die für die Histologie zugesägten Knochenstücke wurden zunächst in 40% Alkohol fixiert, und danach in aufsteigender Konzentration zunächst in 50%, dann 70%, dann 80%, 90%, 96% und schliesslich 100% Alkohol entwässert. Im nächsten Schritt wurde der Alkohol durch Xylol ersetzt. Im Xylol wurden die Proben einem Vakuum ausgesetzt. Dieser Schritt wurde wiederholt. Das letzte Medium war Methylmethacrylat (MMA). Auch im MMA wurden die Proben einem Vakuum ausgesetzt. Danach wurden die Proben in Methylmethacrylat in Teflonformen eingebettet. Der Kunststoff härtete ebenfalls unter Vakuum zuerst im Kühlschrank und dann bei Raumtemperatur aus. Sobald das MMA zu Polymethylmetacrylat polymerisiert war, wurden die Proben aus den Teflonformen herausgelöst, indem ein für die Innenlochsäge passender Rahmen aufgesetzt und dieser mit Technovit (Kulzer) befestigt wurde.

Die Blöcke wurden in eine Innenlochsäge (Leica® Sägemikrotom SP 1600, Leica Instruments GmbH, Deutschland) eingespannt und gesägt. Von der Oberfläche des Blocks aus erfolgte der erste Schnitt nach 500 µm. Der zweite Schnitt erfolgte nach weiteren 750 µm, und der somit abgetrennte Abschnitt wurde für die histologische Untersuchung genutzt. Da für das Sägeblatt ein Verlust von 300 µm gerechnet werden musste, betrug die Dicke dieser Histologieprobe 450 µm. Der dritte Schnitt erfolgte nach weiteren 650 µm, was nach Abzug des Verlustes durch das Sägeblatt zu einer Dicke von 350 µm dieses Abschnittes führte, der zur Fluoreszenzauswertung verwendet wurde. Die Dickschnitte wurden auf Acropal-Objektträger (Perspex GS Acrylicglas Opal 1013, Fa. Wachendorf) geklebt, poliert, und ihre Oberfläche mit Toluidinblau angefärbt. Die Dickschnitte, die auf den Einbau von Fluoreszenzfarbstoffen hin untersucht werden sollten, wurden lediglich geklebt und poliert.



### **3.11 Mikroradiographien**

Die Mikroradiographien entstanden durch Röntgenaufnahmen der noch nicht aufgeklebten Dickschnitte mittels des Faxitrons mit den Einstellungen: 49KV, 1sec. (Faxitron, HP Cabinet X-Ray System – Faxitron Series).

### **3.12 Histomorphometrie**

Die mit Toluidinblau gefärbten Schnitte wurden über ein Makroskop (Macroscopic Leica® Z6 APO A, Leica Instruments GmbH, Deutschland) mit einer Kamera (Leica DFC 420C, Leica Instruments GmbH, Deutschland) in achtfacher Vergrößerung aufgenommen und in digitalisierter Form gespeichert. Je Implantat wurde eine Übersichtsaufnahme mit dem Querschnitt des jeweiligen Testimplantates und dem umgebenden Gewebe angefertigt.

Zwei Bereiche dieser Aufnahme wurden ausgewertet (Abb. 5). Region of Interest 1 (ROI1) war definiert als ein ringförmiger Bereich um den Implantatquerschnitt mit einem äusseren Durchmesser von 7 mm und der Oberfläche des Implantates als innerer Begrenzung. Das Zentrum von ROI1 wurde in die Mitte des ursprünglichen Bohrlochs (Durchmesser 7.5 mm) platziert. Um die Platzierung vorzunehmen, wurden mehrere Punkte bestimmt, an denen alter und neugebildeter Knochen gut sichtbar waren. Die Begrenzungen von ROI1 waren somit konzentrisch zum Bohrloch, ohne dessen Randregion mit einzuschliessen. Da das Testimplantat nicht immer zentral im Bohrloch lag, war ROI1 nicht immer konzentrisch zum Mittelpunkt des Testimplantats. In den Fällen, in denen Implantatquerschnitt und ROI1 konzentrisch waren, ergab sich für ROI1 ein Ring mit einer Breite von 0.5 mm. In jedem Fall stellte die Fläche von ROI1 die Grundfläche eines Kreises mit Durchmesser gleich 7 mm abzüglich der Grundfläche des Implantatquerschnittes dar.

Region of Interest 2 (ROI2) bestand aus einem Ring von 1 mm Breite, konzentrisch um ROI1 gelegen. Die innere Begrenzung von ROI2 war die äussere Begrenzung von ROI1, ein Kreis mit einem Durchmesser von 7 mm. Die äussere Begrenzung von ROI2 war ein Kreis mit einem Durchmesser von 9 mm. ROI2 schloss den Rand des Bohrloches und das unmittelbar anschliessende Gewebe ein.

Die ebenfalls in achtfacher Vergrößerung erstellten Fotografien der Schrauben zeigten einen Längsschnitt (gelenksnaher Bereich oben) durch das Implantat sowie das umliegende Gewebe (Abb. 6). Zur Auswertung wurden vier Bereiche definiert.

Zunächst wurde zwischen linker und rechter Seite der Schraube unterschieden. Die Auswertungsbereiche “links innen“ und “rechts innen“ schlossen direkt an die Schraubenoberfläche an und umfassten in ihrer Länge je drei „Täler“ zwischen den jeweils obersten Punkten des Schraubengewindes. Die Breite dieser Auswertungsbereiche entsprach der Höhe des Gewindes. Die Auswertungsbereiche “links innen“ sowie “rechts innen“ wurde dorthin platziert, wo drei komplette Gewindeeinbuchtungen zwischen vollständig dargestellten Gewindehöhen vorlagen.

Die Auswertungsbereiche “links aussen “ und “rechts aussen“ grenzten direkt an die jeweils äussere Seite der inneren Auswertungsbereiche an und glichen diesen in Länge und Breite. Somit stellten die beiden äusseren Regionen in ihrer Form Rechtecke dar, deren Breite der Höhe des Schraubengewinde entsprach, und deren Länge identisch war mit der Strecke zwischen dem Höhepunkt des Gewindes auf zwei voneinander durch drei Einbuchtungen getrennten Erhebungen des Gewindes. Die Fläche der beiden inneren Regionen entsprach der Fläche eines eben solchen Rechtecks minus der Fläche zweier ganzer und zweier halber Gewindeerhebungen.

Zur Markierung aller ROIs sowohl in quergeschnittenen Implantaten als auch längsgeschnittenen Schraubenteilen wurde das Computerprogramm Image Access verwendet. Die weitere Bearbeitung erfolgte mit Photoshop (Adobe Photoshop Elements 9, Version 9). In allen ROIs wurde neugebildetes Knochengewebe grün, alter Knochen hellblau und freier Raum zwischen den Knochentrabekeln sowie Bindegewebe (aus Granulationsgewebe bestehend) magentafarben eingefärbt. Hintergrund und Implantat wurden beige markiert (Abb. 7). Die exakte Anzahl der durch die jeweilige Farbe markierten Pixel konnte mit dem Programm Image J (Rasband,W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2012) errechnet und so die jeweiligen Anteile der Gewebe einander prozentual gegenüber gestellt werden.

### 3.13 Histologie BIC

Für die Ermittlung des bone-implant-contacts (BIC) wurden ebenfalls die mittels Makroskop (Macroscopic Leica® Z6 APO A, Leica Instruments GmbH, Deutschland) und aufgesetzter Kamera (Leica DFC 420C, Leica Instruments GmbH, Deutschland) erstellten Fotos verwendet. Der Durchmesser (d) jedes Testimplantates wurde mit Hilfe eines vermessenden Computerprogrammes, Image access, bestimmt, und der Umfang

daraus errechnet ( $d \cdot \pi$ ). Um den BIC zu erheben, wurde der komplette Umfang jedes Testimplantats vermessen. Der Umfang wurde dabei gleich 100% gesetzt. Mittels des Ketten-Werkzeugs im Computerprogramm Image access wurden nun die einzelnen Strecken mit direktem Kontakt zwischen Implantatoberfläche und Knochenmaterial gemessen. All diese Strecken wurden addiert, und diese Summe ins Verhältnis zum errechneten Umfang gesetzt. Der BIC wurde in Prozent angegeben.

### **3.14 Fluoreszenzschnitte**

Die Fluoreszenzschnitte wurden durch ein Mikroskop (Leica DM600B Microscope, Leica Instruments GmbH, Deutschland) mit einer Schwarz-Weiss-Kamera (Leica DFC 350C, Leica Instruments GmbH, Deutschland) aufgenommen und in digitalisierter Form im Computer gespeichert. Für jeden der vier verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe wurde ein anderer Filter verwendet (Calceingrün: Filter L5, Xylenolorange: Filter N3, Oxytetracyclin: Filter D, Alizarinrot: N21) Die vier entstandenen Aufnahmen wurden als einzelne Ebenen übereinander gelegt, so dass ein Bild entstand, das alle vier Farbstoffe zeigte. Die Auswertung der Aufnahmen wird vom Sponsor durchgeführt und die Ergebnisse sind nicht Teil dieser Arbeit.

### **3.15 Statistische Auswertung**

Alle Ergebnisse der Studie wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (SPSS® Base für MAC OS X, Version 16.0, Chicago, Illinois) statistisch ausgewertet. Für alle ausgewerteten Parameter wurden die Implantate hinsichtlich ihrer Lokalisation (Humerus/Femur), Form (Schraube/Gap-Implantat), Belastung und der Überlebenszeit der Tiere getrennt betrachtet. In der histomorphometrischen Auswertung wurden des Weiteren ROI1 und ROI2 getrennt betrachtet. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen wurden mittels des T-Tests ermittelt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner als 0,05 angesehen.

## 4 Resultate

### 4.1 Implantate

Alle Implantate erreichten die MSRU komplikationslos, steril verpackt und gebrauchsfertig.

### 4.2 Tiere

Alle 17 verwendeten Tiere zeigten in der klinischen Untersuchung zu Beginn der Akklimatisationsphase keine klinischen Auffälligkeiten. Die Akklimatisationsphasen aller Tiere verliefen ohne Komplikationen.

### 4.3 Operation

Die präanästhetischen Untersuchungen zeigten keine pathologischen Befunde und alle Anästhesien verliefen komplikationslos. Der chirurgische Eingriff wurde erfolgreich an 17 Schafen vorgenommen. Im Folgenden sind aufgetretene Besonderheiten beschrieben.

Bei Schaf 18.03 war die Präparation des Implantationsortes für das Gap-Implantat im rechten Femur schwierig. Ein Teil des lateralen Kollateralbandes wurde entfernt. Auch war während der Präparation ein knackendes Geräusch zu hören. Tier 18.03 wurde als erhöht frakturgefährdet eingestuft und wurde deshalb nach der OP in einer Einzelbox gehalten. Das Gap-Implantat im rechten Femur wurde aus der Studie ausgeschlossen.

Bei Schaf 18.08 wurde das Gap-Implantat im linken Humerus falsch platziert; auch hier wurde ein erhöhtes Frakturrisiko angenommen. Auch 18.08 wurde nach der Operation einzeln gehalten und es wurde erwogen, dieses Tier komplett aus der Studie auszuschliessen. Der Studie wurde ein Ersatzschaf hinzugefügt.

Schaf 18.13 hatte einen höheren Blutverlust als die anderen Tiere, da während der Operation versehentlich ein grösseres Gefäss durchtrennt wurde.

Einige Implantate mussten nach ihrer Platzierung wieder entfernt werden, weil das Bohrloch eine zu geringe Tiefe aufwies. Nach erneutem Bohren wurden diese Implantate wieder eingesetzt. Wenn eine Bohrung zu tief war, wurden zusätzliche Ringscheiben verwendet. Allgemein war die genaue Positionierung der Implantate schwierig. Es wurde schon während der Operationen vermutet, dass sich einige Implantate näher als geplant an Gelenkflächen befanden.

Die postoperative Aufwachphase überstanden alle Schafe ohne Komplikationen.

#### **4.4 Fluoreszenzapplikation**

Die Applikation aller vier Farbstoffe verlief zu den festgelegten Zeitpunkten nach Plan und ohne Komplikationen.

#### **4.5 Schlachtung und Probengewinnung**

Vier Tiere wurden nach vier Wochen (Schaf 18.01 bis 18.04) und 13 Tiere nach neun Wochen (Schaf 18.05 bis 18.17) wie geplant geschlachtet. Alle Humeri und Femora wurden wie geplant gewonnen und die Proben aufbereitet.

Im Folgenden sind Besonderheiten einzeln aufgeführt:

Implantat 18.01FL konnte weder im betreffenden Femur noch im umgebenden Weichteilgewebe gefunden werden.

Implantat 18.01FR war nicht wie beabsichtigt lateral am Femurcondylus platziert, sondern so, dass es mit der Gelenkfläche in Berührung kam.

Implantat 18.03FL sass in der Gelenkfläche.

Implantat 18.03FR war bereits während der OP aus der Bewertung ausgeschlossen worden. Makroskopisch wurde bei der Schlachtung bestätigt, dass es nicht nur zu weit an der Gelenkfläche platziert war, sondern auch im oberen Drittel nur teilweise von Knochen umgeben war. Des Weiteren war das Endcap nicht auffindbar.

Implantat 18.04L ragte geringfügig mehr als beabsichtigt aus der Gelenkfläche hervor.

Implantat 18.05FR war im oberen Viertel nur teilweise von Knochen umgeben.

Zu 18.08HL war bereits intra operationem eine Fehlplatzierung vermutet worden. Bei der Schlachtung fiel über dem Implantat zwar eine starke Kallusbildung auf, das Implantat war aber an der vorgesehenen Lokalisation platziert worden. Es wurde beschlossen das Implantat nicht, wie ursprünglich vorgesehen, von der Bewertung auszuschliessen.

18.17FR ragte im Bereich des Endcaps teilweise aus dem umgebenden Knochen hervor.

Mehrere Implantate zeigten eine deutliche Kallusbildung über der Implantatstelle (18.02HR, 18.08L, 18.08FL, 18.09HL, 18.09FL, 18.11HL, 18.11FL, 18.11L, 18.12HR, 18.13HL, 18.13 HR, 18.13FL, 18.13FR). Generell war die Platzierung der Implantate

nicht immer exakt nach Plan erfolgt. Dies gilt besonders für die Implantate lateral im Femur.

In mehreren Fällen waren die Endcaps lose, sie drehten sich während der Präparation der frisch gewonnenen Knochen bereits bei leichter Berührung, einige konnten wieder festgedreht werden. In mehreren Fällen war das gesamte Implantat im Knochen drehbar.

Beim Aussägen der Knochenblöcke am distalen Femur war das Trennen der beiden hier platzierten Implantate teilweise problematisch, da sie zu nahe beieinander lagen. In drei Fällen (18.07, 18.15, 18.17) war dieser Vorgang nicht ohne Sägeblattspuren am Implantat durchzuführen. Bei Implantat 18.07S konnte deshalb nur eine Seite der Schraube ausgewertet werden.

Weitere Besonderheiten ergaben sich beim Sägen der einzelnen Probenscheiben. In dem Moment, in dem das Sägeblatt die Oberfläche eines Implantates berührte, um diese quer zu durchtrennen, kam es zu schnellen Drehbewegungen des Implantates im Knochen. Die Richtung der Drehbewegung entsprach der Richtung der Bewegung des Sägeblatts. In der Mehrzahl der Fälle (18.06FeLi, 18.09FeRe, 18.12FeLi, 18.14FeRe, 18.14FeLi, 18.15FeLi, 18.17FeRe, 18.17FeLi, 18.05L) wurde ein sich drehendes Implantat von der biomechanischen Testung ausgeschlossen.

Wegen ihres besonderen Aufbaus konnten die mechanisch belasteten Implantate vor einem solchen Ausdrehen geschützt werden, indem man die Knochenstücke auf einen Kunststoffblock aufklebte und so für den Sägevorgang umdrehen konnte, dass das Sägeblatt die Implantate nicht ausdrehen konnte. Dieses Vorgehen wurde bei allen mechanisch belasteten Implantaten der 9WG ausser bei 18.05 angewandt. Auch Gap-Implantate wurden teilweise mit Hilfe von Kunststoffblöcken geschnitten, da die sie enthaltenden Knochenblöcke alleine nicht in die Säge eingespannt werden konnten.

Für die radiographische Auswertung konnten 99 auswertbare Proben gewonnen werden: 34 Proben aus Gapimplantaten aus den Humeri (4WG mit n= 8, 9WG mit n=26), 33 Proben aus Gapimplantaten aus den Femora (4WG mit n=7, 9WG mit n=26) und 32 Proben aus mechanisch belasteten Implantaten (4WG „screw“ mit n=4, 4WG „smooth“ mit n=4, 9WG „screw“ mit n=12, 9WG „smooth“ mit n=12).

Zur biomechanischen Untersuchung mittels des Push-Out Tests konnten 72 Proben herangezogen werden: 34 Proben aus Gapimplantaten Humerus (4WG mit n=8, 9WG

mit n=34), 23 Proben aus Gapimplantaten Femur (4WG mit n=5, 9WG mit n= 18) und 15 Proben aus mechanisch belasteten Implantaten (4WG mit n=4, 9 WG mit n=11).

## **4.6 Radiologie**

Die Röntgenaufnahmen der frisch gewonnenen Knochen konnten nach Plan und komplikationslos angefertigt werden. Die Röntgenaufnahmen aller Knochen wurden mit einem System ausgewertet, das die Kriterien „Gap“, „Resorption“ und „Sklerose“ beinhaltet (Abb. 8). Die Resultate sind nach Implantattyp, Lokalisation und Überlebenszeit getrennt aufgeführt. Die mechanisch belasteten Implantate wurden für den Schraubenteil („screw“) und Implantatteil („smooth“) jeweils getrennt bewertet (Tab. 1-8). Die statistische Auswertung (Abb. 9-12) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Drei Proben konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden. 18.01 FL war nicht auffindbar, 18.09 loaded screw und smooth wurden nachträglich ausgeschlossen (Begründung siehe 4.10 Resultate Histomorphometrie). Die Ergebnisse für die mechanisch belasteten Implantate konnten weder für den Schrauben- noch für den Implantatteil statistisch ausgewertet werden (Tab. 5-8), da innerhalb der 4WG pro Oberflächenbeschichtung die Anzahl nur n=2 betrug.

Bei allen unbelasteten Femurimplantaten war ein Gap zu verzeichnen. Gleiches galt für die 4WG im Humerus. Lediglich in der 9WG Humerus waren 6 Implantate (18.05HL, 18.08HR, 18.09HR, 18.09HL, 18.13HR, 18.13HL) bei denen die radiographische Untersuchung einen geschlossenen Gap zeigen konnte. In 4 dieser 6 Fälle war das eingeheilte Implantat mit Hydroxyapatit beschichtet, in 2 Fällen mit SL<sup>®</sup>.

## **4.7 Push-Out-Test**

Die Resultate des biomechanischen Push-Out-Tests sind in Tabellen 9-14 und Abbildungen 13-15 dargestellt. In 13 Fällen wurde von der Durchführung eines biomechanischen Tests abgesehen. In einem Fall (18.01FL) wurde das Implantat nicht aufgefunden, in einem anderen Fall (18.03FL) fiel das Implantat bereits vor der Testung aus dem umgebenden Gewebe. Zwei weitere Implantate wurden aus der Studie ausgeschlossen (18.03FR, 18.09L), und 9 Implantate wurden keinem Push-Out-Test unterzogen (18.06FL, 18.09FeRe, 18.12FeLi, 18.14FeRe, 18.14FeLi, 18.15FeLi, 18.17FeRe, 18.17FeLi, 18.05L), da sie bereits während der Probenaufbereitung drehbar waren und damit eine deutliche Instabilität ihrer Verankerung zeigten. Für die Tabellen

„Push-Out, Femur 4 Wochen“, „Push-Out, loaded 4 Wochen“ und „Push-Out, loaded 9 Wochen“ wurden keine Graphiken erstellt, da in diesen Gruppen alle Werte unter dem messbaren Bereich lagen. Die beiden einzigen messbaren Werte der Gap-Implantate im Femur ergaben sich in der 9WG (für 18.05FL und 18.12FR). Der höchste gemessene Wert (202,0 Newton) konnte in der 9WG der Gap-Implantate im Humerus bei einem mit HA beschichteten Implantat verzeichnet werden. In dieser Gruppe konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0.00$ ) zwischen HA (Mittelwert: 108.82 N) und SL<sup>®</sup> (Mittelwert: 8.08 N) verzeichnet werden (Abb. 15). In allen anderen Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 4.8 Probenaufbereitung Dickschnitte

Die Proben, die für die histomorphometrische, histologische bzw. fluoreszenzmikroskopische Auswertung vorgesehen waren, durchliefen die einzelnen Schritte der Aufbereitung wie geplant.

In die histomorphometrische Auswertung wurden 82 Implantate aufgenommen, davon 32 Gapimplantate in Humeri, 34 Gapimplantate in Femora und 16 mechanisch belastete Implantate. An allen Gapimplantaten wurden je 2 Regions of Interest (ROI1 und ROI2) ausgewertet. An allen mechanisch belasteten Implantaten wurden am Implantatteil ROI1 und ROI2 ausgewertet und am Schraubenteil die 4 Bereiche „links aussen“, „links innen“, „rechts aussen“ und „rechts innen“. Insgesamt kamen somit 228 Bereiche zur histomorphometrischen Auswertung.

Für die Bestimmung des BIC konnten 98 auswertbare Proben gewonnen werden: 34 Proben aus Gapimplantaten aus den Humeri (4WG mit  $n=8$ , 9WG mit  $n=26$ ), 32 Proben aus Gapimplantaten aus den Femora (4WG mit  $n=6$ , 9WG mit  $n=26$ ) und 32 Proben aus mechanisch belasteten Implantaten (4WG „screw“ mit  $n=4$ , 9WG „screw“ mit  $n=12$ , 4WG „loaded“ mit  $n=4$ , 9WG „loaded“ mit  $n=12$ ).

### 4.9 Mikroradiographien

Die Mikroradiographien wurden mittels des gleichen Scoring-Systems ausgewertet, das auch bei den Radiographien zur Anwendung kam (siehe Abb 8). Die Resultate sind in Tabellen 15-22 und Graphiken 16-20 dargestellt. Der Gap war in dieser Gruppe bei allen Implantaten nach wie vor vorhanden. Innerhalb der Femurgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen



Implantattypen. Auch in der Humerusgruppe gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Implantattypen. In der 4WG Humerusgruppe zeigte keines der Implantate Anzeichen für Knochenresorption oder -sklerose. In der 9WG Humerusgruppe wiesen 8 Implantate Anzeichen für Knochenresorption und 2 Implantate Sklerose auf. Der Art ihrer Implantation entsprechend wies keine der Schrauben einen Gap auf. Weder bei den Schrauben noch bei den glatten Testimplantaten der mechanisch belasteten Implantate gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Implantattypen. Die Resultate der Mikroradiographiebeurteilung unterschieden sich teilweise von denen der Röntgenaufnahmen.

#### **4.10 Histomorphometrie**

Die Resultate der histomorphometrischen Auswertung sind in Tabellen 23-42 und in Abbildungen 21-60 dargestellt.

Für alle Implantate, deren Querschnitt aufgeteilt in ROI1 und ROI2 ausgewertet wurde, war in ROI1 der Wert für altes Knochengewebe wie erwartet immer gegen Null. ROI1 bestand somit nahezu zu hundert Prozent aus neuem Knochengewebe und Bindegewebe, wobei ein hoher Wert für neuen Knochen in einem niedrigen Wert für Bindegewebe resultierte. Umgekehrt waren die Bindegewebewerte hoch, wenn nur wenig neuer Knochen gebildet worden war.

In ROI2 befand sich per definitionem altes Knochengewebe, dessen Werte also in ROI2 stets höher lagen als in ROI1. Abgesehen vom Anteil an altem Knochen standen sich auch in ROI2 Bindegewebe und neuer Knochen umgekehrt proportional gegenüber.

Der Vergleich von SL<sup>®</sup> und Titan im Femur ergaben für die 4WG und 9WG keine statistischen signifikanten Unterschiede. Im Einzelnen bestand in der 4WG die Region of Interest 1 zu 98,26% bei Titan und zu 99,20 % bei SL<sup>®</sup> aus Bindegewebe. Folglich war nur wenig neuer Knochen vorhanden (Titan 1,70%, SL<sup>®</sup> 0,77%), dessen Menge sich im Vergleich der beiden Oberflächen der Implantate nicht signifikant unterschied. Ein ähnlicher Unterschied bezüglich des neuen Knochens war in der ROI2 zu verzeichnen. Der Definition der ROI entsprechend lag hier natürlich der bindegewebliche Anteil niedriger und der knöcherne Anteil höher als in ROI1. In der 4WG Femur war der Anteil neuen Knochens für SL<sup>®</sup> geringfügig höher als für Titan. In der 9WG war dies, so wie in der ROI1, umgekehrt.

In der Humerus Gruppe konnten für die ROI1 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Implantattypen für beide Überlebenszeiten errechnet werden. Hier war signifikant mehr neuer Knochen und signifikant weniger Bindegewebe um die HA-beschichteten Implantate zu sehen als in der Umgebung der SL<sup>®</sup>-beschichteten Implantate.

Bei den mechanisch belasteten Implantaten im Femur war in der 4WG in ROI1 statistisch signifikant mehr alter Knochen bei SL<sup>®</sup> als bei Titan zu sehen. Aus der 9WG dieser Implantate wurde ein Implantat (18.09L) aus der Wertung genommen, da es anscheinend kurz vor der Euthanasie zu einer Seite des Bohrloches geschoben worden war. Auf dem histologischen Schnitt sind zusammengeschobene Knochenfragmente auf der (im histologischen Schnitt) „rechten“ Seite des Implantates zu sehen, während auf der „linken“ Seite eine Lücke im Gewebe zu sehen ist. Das gesamte Implantat wurde deshalb nicht ausgewertet.

Allgemein ergaben sich bei der statistischen Auswertung der histomorphometrischen Untersuchung der Schraubenteile keine signifikanten Unterschiede zwischen den beschichteten und unbeschichteten Implantaten. Anders als bei den anhand ihres Querschnittes ausgewerteten Gap-Implantaten fand sich bei den Schrauben erwartungsgemäss sowohl alter als auch neuer Knochen in allen Auswertungsbereichen.

### 4.11 Histologie BIC

Die Resultate der histologischen Auswertung der Osseointegration durch das Vermessen des „bone-implant-contacts“ (bic) sind in den Tabellen 43-50 und den Graphen 61-67 dargestellt.

Beim Vermessen der mikroskopischen Aufnahmen wurden Implantatdurchmesser zwischen 5,86 mm und 6,03mm festgestellt.

In der Humerusgruppe ergaben sich für beiden Überlebenszeiten statistisch signifikante Unterschiede ( $p=0.00$ ) zwischen HA- und SL<sup>®</sup>-beschichteten Implantaten, von denen erstere deutlich höherer bic-Werte erzielten.

Im Vergleich von SL<sup>®</sup> mit unbeschichteten Titanimplantaten in der Femurgruppe ergaben sich keine statistischen signifikanten Unterschiede. Für SL<sup>®</sup> konnte allerdings ein durchschnittlich höherer BIC festgestellt werden. Dies gilt ebenfalls für die Gruppe der mechanisch belasteten Implantate.

Bei der Auswertung der Schraubenteile ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der 4WG; hier wiesen die Titanimplantate einen höheren  $\text{bic}$  auf als die  $\text{SL}^{\text{®}}$ -Implantate. Auch in der 9WG schnitt Titan besser ab als  $\text{SL}^{\text{®}}$ , was jedoch statistisch nicht signifikant war.

## 5 Diskussion

In dieser Studie sollte gezeigt werden, dass eine Beschichtung von Titanimplantaten mit SurfLink® deren Osseointegration fördert. Es wurden dazu sowohl mechanisch belastete als auch unbelastete Implantate in verschiedene Lokalisationen mit und ohne periimplantärem Gap in Schafknochen eingesetzt und nach der Euthanasie der Tiere makroskopisch, mikroskopisch, radiologisch, biomechanisch und histomorphometrisch untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass SurfLink® weder in der 4WG noch in der 9WG zu einer signifikant grösseren Menge neugebildeten Knochens oder zu einer Überbrückung des Gaps führte, als dies bei den Kontrollimplantaten der Fall war. Die die Osseointegration fördernden Eigenschaften der SurfLink®-Beschichtung konnten unter den Bedingungen dieses Projektaufbaus nicht gezeigt werden.

### 5.1 Versuchsmodell

Das ideale Modell für die Forschung über Osseointegration von Implantaten, die in der Humanmedizin Verwendung finden sollen, würde die Konditionen im Menschen mit absoluter Genauigkeit nachbilden [61]. Leider kann diese Situation mit keinem *in vitro* und auch keinem *in vivo* Modell erreicht werden. Seit über 150 Jahren ist der Einsatz von lebenden Tieren als Testsystem Gegenstand kontroverser Diskussionen und wirft auch aktuell ethische Bedenken auf. Da der Einsatz von medizinischen Therapien am Menschen ausführliche vorklinische Untersuchungen am geeigneten Tiermodell fordert, und der Erkenntniszuwachs durch Tierversuche erheblich und unverkennbar ist, sind Studien an verschiedenen Tierarten unter den Prinzipien “Replace“, “Reduce“, “Refine“ gängig [62]. Das Ziel dieser Studien ist dabei, die gewonnenen Resultate so gut wie möglich auf die klinische Situation übertragen zu können [63]. Bei der Auswahl eines Tiermodells ist also der entscheidende Parameter die Vergleichbarkeit möglichst vieler Faktoren mit dem menschlichen Knochen in makro- wie mikroskopischer Morphologie, Metabolismus, Zusammensetzung und Heilungseigenschaften. Mit der Frage, welches Modell sich am besten für Studien über Knochenheilung eignet, beschäftigt sich eine Vielzahl von Studien [61-67]. Grosse Säugetiere haben hierbei den klaren Vorteil, dass sie nicht nur phylogenetisch dem Menschen nahe stehen [64], sondern auch durch die Grössenverhältnisse ihres Bewegungsapparates [65] und ihr Körpergewicht mit dem Menschen vergleichbar sind.

Für die vorliegende Studie wurde das Schaf als Testsystem gewählt. Es eignet sich als Versuchstier für Untersuchungen orthopädischer Fragestellungen am Knochen, da es in Knochenaufbau, -stoffwechsel und -heilung dem Menschen ähnlich ist [64, 66]. Des Weiteren sind Schafe gefügige Tiere, deren artgerechte Haltung und Handhabung während der Versuchsphase auf ökonomische Weise durchführbar ist. Sie sind einfach und in ausreichender Anzahl verfügbar und führen zu weniger ethischen Bedenken als der Einsatz von Hunden oder Primaten [67].

## **5.2 Operationen**

Alle Implantationen konnten ausgeführt werden, wobei die Implantation beim Schaf durch eine vom Hund verschiedene Anatomie sich etwas komplizierter gestaltete als angenommen. Als Schwierigkeit und mit Einfluss auf die Auswertung muss erwähnt sein, dass es zu einer grösseren Anzahl von Fehlplatzierungen kam. Einige Gapimplantate wurden in den Femurkondylen zu niedrig, dh. im Gelenk implantiert und zeigten dann durch die Einwirkung der mechanischen Belastung und das Ausspülen von Synovialflüssigkeit Resorption des umliegenden Knochens oder gar eine Dislokation. Um eine standardisierte Positionierung der Implantate zu erreichen, wäre es denkbar, eine spezifische Zielvorrichtung zu entwickeln. Jedoch wurden in allen Gruppen weder akute noch chronische entzündliche Reaktionen im Knochen verzeichnet. SurfLink<sup>®</sup> erwies sich somit als biokompatibel und bestätigte damit frühere Resultate [3].

## **5.3 Überlebenszeiten**

Die ersten vier Tiere wurden nach 4 Wochen geschlachtet. Hier zeigte sich, dass keines der Implantate im Knochen verankert war. Aus diesem Grund wurde die Überlebenszeit der folgenden Tiere auf neun Wochen verlängert und vier weitere Tiere zur 9WG hinzugefügt.

Während der frühen Projektplanung war anhand von Ergebnissen aus einer Hundestudie eine Zeitspanne von vier Wochen zwischen Implantation und Euthanasie als geeignet angesehen worden, die Einheilung der Implantate zu beurteilen. Offensichtlich können diese Resultate nicht linear auf Schafe übertragen werden, da die Knochenheilung beim Hund deutlich schneller abläuft als beim Schaf und beim Menschen.

Diese Änderung im Projektablauf hatte folgende Konsequenzen:

- Die geringe Anzahl (vier) der Tiere in der 4WG resultierte in einer so kleinen Probenanzahl pro Implantat (n=2), dass keine statistische Auswertung möglich war.

-Die Termine für Push-Out-Tests der Tiere 18.05 bis 18.17 konnten nicht wie geplant wahrgenommen werden. An den neu geplanten Schlachttagen standen die biomechanischen Testvorrichtungen nicht zur Verfügung. Proben der 9WG wurden daher eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt im aufgetauten Zustand getestet.

### 5.4 Probengewinnung

Dass Implantat 18.01FL weder im Femurknochen noch im umliegenden Weichteilgewebe gefunden werden konnte, ist letztlich nicht erklärbar. In der Röntgenaufnahme des linken Femurs von Tier 18.01 ist kein Bohrloch zu sehen, es besteht jedoch eine fotografische Dokumentation der Implantation. Während der 4 Wochen bis zur Schlachtung von Tier 18.01 wurden keine Komplikationen vermerkt. Gang, Beweglichkeit der betreffenden Gliedmasse und Wundheilung wurden stets als „ohne besonderen Befund“ beurteilt.

Die Fehlplatzierungen der Implantate wurden im Rahmen der makroskopischen Untersuchung bei der Schlachtung sichtbar. Diese nicht korrekte Lage der Implantate hatte Auswirkungen auf alle folgenden Analyseverfahren. War z.B. ein Implantat, anders als vorgesehen, in Kontakt zu einer Gelenkfläche implantiert worden, so kann der Kontakt mit Synovialflüssigkeit die Einheilung verzögern oder vollständig behindern, dies wirkt sich insbesondere in den Teilen des Implantates aus, die der Gelenkfläche am nächsten liegen. Diese Abschnitte jedes Implantates wurden für die biomechanischen Tests genutzt. Das schlechte Ergebnis dieser Tests kann so teilweise erklärt werden.

Der an einigen Implantatlokalisationen gefundene Kallus ist eine physiologische Folge der chirurgischen Intervention.

### 5.5 Radiographien und Mikroradiographien

Die Auswertung der Röntgenaufnahmen und der Mikroradiographien konnte nicht beweisen, dass SL<sup>®</sup> die Osseointegration fördert. Die Auswertung der Röntgenaufnahmen wurde mit einem häufig verwendeten Scoringssystem durchgeführt. In einigen Fällen hat es sich für diese Studie als nicht ideal herausgestellt. Besonders bei dem Parameter „Gap“ erwies sich die Skala von 0 (kein Gap vorhanden) bis 1 (Gap vorhanden) als nicht passend, da ein einseitig vorhandener Gap dann als 0,5 bewertet wurde. Diese Wertung platziert ein solches Implantat zwischen 0 und 1. Tatsächlich zeigte aber die spätere histologische Auswertung, dass ein Gap meist dann einseitig

vorhanden war, wenn ein Implantat aus seiner intendierten mittigen Position im Bohrloch an dessen äusseren Rand gerutscht war. Dies war nur bei geringgradig eingeeilten Implantaten der Fall, was zu einer Bewertung grösser als 1 hätte führen müssen, und nicht zu 0,5. Tatsächliche einseitige Einheilung, die als 0,5 bewertet wurde, war in diesem Auswertungssystem nicht von oben genannten Fällen zu unterscheiden.

Die Differenzierung dieser beiden Szenarien war später in der Auswertung der Mikroradiographien möglich. Dass die Ergebnisse von Radiographien und Mikroradiographien sich teilweise widersprechen, war somit nicht unerwartet.

Die geringe Probenmenge ( $n=2$ ) ist der Grund dafür, dass die Radiographie- und Mikroradiographieresultate der mechanisch belasteten Implantate in der 4WG statistisch nicht auswertbar waren.

## **5.6 Probenaufbereitung**

Beim Sägen der Implantate zum Herstellen der verschiedenen Proben wurde offensichtlich, dass einige Implantate locker waren, da sie sich entweder bereits während des Präparierens der Knochen oder bei Berührung durch das Sägeblatt drehen. Deshalb wurde für viele Implantate beschlossen, sie nicht der biomechanischen Testung zu unterziehen. Auch bei denjenigen, an denen ein Push-Out-Test durchgeführt wurde, hatte während der Präparation der Knochenscheiben eine nicht unerhebliche mechanische Kraft auf die Verbindung zwischen dem Implantat und dem es umgebenden Knochen eingewirkt, so dass die Ergebnisse der biomechanischen Testung eventuell schlechtere Werte ergaben, als sie nach der tatsächlichen Osseointegration hätten sein können. Beim Sägen der mechanisch belasteten Implantate wurde versucht, durch die angepasste (umgedrehte) Positionierung der Probe in der Säge die mechanische Einwirkung des Sägevorganges auf die Implantat-Knochenverbindung zu vermindern. Auch die Resultate der histologischen Auswertung sind möglicherweise durch diesen Arbeitsschritt beeinflusst. Bei der Herstellung der Dickschnitte für Histologie- und Fluoreszenzauswertung mit der Innenlochsäge waren die Knochen bereits in ausgehärtetem MMA eingebettet. Dass in diesem Schritt weitere beeinflussende mechanische Einwirkung durch das Sägeblatt der Innenlochsäge stattgefunden hat, ist also nicht anzunehmen.

### 5.7 Push-Out-Tests

Die Resultate der Push-Out-Tests konnten nicht nachweisen, dass SL<sup>®</sup> Implantate konventionellen Implantaten in Bezug auf die Osseointegration überlegen sind. Die in der Humerus 9WG verzeichnete statistische Signifikanz spricht für bessere Einheilung der HA-beschichteten Implantate. Der Ausschluss von insgesamt 13 Proben von der biomechanischen Testung hatte Auswirkung auf die statistische Repräsentativität der einzelnen Gruppen. Des Weiteren machten zu geringe Push-Out-Werte eine statistische Auswertung in einigen Gruppen unmöglich. Die geplante Vorlast von 5 Newton erwies sich als zu hoch und wurde auf 2 Newton gesenkt. Es war nicht möglich, eine Vorlast unterhalb von 2 Newton zu wählen. Werte zwischen 0 und 2 Newton sind also in den Ergebnissen nicht sichtbar. In der Auswertung bekamen alle diese Fälle den Wert 1 zugewiesen. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich unter diesen Zahlen tatsächlich sowohl Werte zwischen 0 und 1 als auch Werte zwischen 1 und 2 befinden. Die Proben der 4WG wurden direkt am Schlachttag getestet, während die Proben der 9WG zunächst eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt im aufgetauten Zustand getestet wurden. Dass das Einfrieren und Auftauen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann, muss in Betracht gezogen werden, allerdings sind alle Proben der 9WG in der gleichen Weise vorbehandelt worden und damit vergleichbar.

### 5.8 Histomorphometrie

In der histomorphometrischen Auswertung der Dickschnitte konnte insgesamt nicht gezeigt werden, dass die Beschichtung der Testimplantate mit SurfLink<sup>®</sup> zu statistisch signifikant mehr neu gebildetem Knochen führt als dies bei den Kontrollimplantaten der Fall war.

Im Einzelnen war in der Gegenüberstellung von SL<sup>®</sup> und Titan auf unbelasteten Implantaten im Femur kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Die in der Humerusgruppe für beide Überlebenszeiten verzeichnete statistische Relevanz spricht für ein höheres die Osseointegration förderndes Potential von HA im Vergleich mit SL<sup>®</sup>.

Das Implantat 18.09L wurde aus der Beurteilung ausgeschlossen. Die mikroskopische Untersuchung des histologischen Schnittes lässt eine Bewegung des Implantates vermuten, die nach initialer Einheilung in den Knochen und innerhalb der Überlebenszeit kurz vor der Schlachtung des betreffenden Tieres stattgefunden haben



muss. Eine konkrete Ursache ist aus dem Probenmaterial oder den Aufzeichnungen über tierärztliche Untersuchungen des lebenden Tieres nicht ersichtlich.

Die histomorphometrische Auswertung der übrigen Schrauben erbrachte keine statistische Relevanz.

Die in der Auswertung „Femur loaded 4 Wochen, ROI 1“ hinsichtlich des Kriteriums „alter Knochen“ auftretende statistische Signifikanz muss als technischer Fehler während der Computerauswertung mit Photoshop angesehen werden, da sich per definitionem in ROI1 kein alter Knochen befinden kann. Zwei Implantate (18.01L und 18.04L) führten in diesem Fall zu der statistischen Relevanz. Durch die geringe Probenmenge (n=2) haben bereits zwei Proben grossen Einfluss auf das statistische Ergebnis. Es gibt zwei denkbare Gründe für das Auftreten von „altem Knochen“ in diesem Auswertungsbereich: „Alter Knochen“ kann in Form von Knochensplittern im Laufe der Operation in ROI1 gelangt sein, wo er histologisch sichtbar ist, oder es handelt sich um alten Knochen, der tatsächlich am äusseren Rand von ROI2 platziert ist, aber fälschlicherweise von Computerprogramm zu ROI1 gerechnet wurde. Bei erneuter Evaluation der bearbeiteten histomorphometrischen Aufnahme zeigt sich, dass letzteres die richtige Begründung war.

## **5.9 Histologie BIC**

Die statistische Auswertung der histologischen Resultate konnte SL<sup>®</sup>s osseointegrationsfördernde Eigenschaften nicht signifikant belegen. Es konnte jedoch beim Vergleich von SL<sup>®</sup> mit unbeschichteten Titanimplantaten im Femur eine Tendenz zu mehr bic bei SL<sup>®</sup>-beschichteten Implantaten festgestellt werden. Dies gilt für belastete und unbelastete Implantate. Dieser Punkt spricht für eine verbesserte Einheilung bei Verwendung von SL<sup>®</sup>, während der statistisch signifikant höhere bic der unbeschichteten Titanschrauben der 4WG dieses nicht untermauert.

Im Vergleich von HA mit SL<sup>®</sup> im Humerus sprechen in beiden Gruppen statistisch signifikante Unterschiede für die bessere Osseointegration der HA Implantate.

Die verwendete Methode zur Ermittlung des bic berücksichtigte durch das ins-Verhältnis-setzen der addierten Kontaktstrecken zum gemessenen Gesamtumfang des Implantates die Variation des Umfangs der einzelnen Implantate und ist somit als geeignet zu bewerten. Der Spielraum im Implantatumfang ist gering und Folge der unterschiedlichen Oberflächenbehandlungen. Die Dicke der HA-Beschichtung betrug 0,04 mm und war nur auf einigen Implantaten vorhanden.

### 5.10 Schlussfolgerung

In dieser Studie sollte gezeigt werden, dass eine Beschichtung von Titanimplantaten mit SurfLink® deren Osseointegration fördert. Gleichzeitig sollte bei den Gap-Implantaten untersucht werden, ob SurfLink® auch die Knochenbildung im Gap fördert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass SurfLink® weder in der 4WG noch in der 9WG zu einer signifikant grösseren Menge neugebildeten Knochens oder zu einer Überbrückung des Gaps führte, als dies bei den Kontrollimplantaten der Fall war. Die die Osseointegration fördernden Eigenschaften der SurfLink®-Beschichtung konnten unter den Bedingungen dieses Projektaufbaus nicht gezeigt werden, allerdings wurden in allen Gruppen weder akute noch chronische entzündliche Reaktionen verzeichnet, SurfLink® erwies sich somit als biokompatibel.

Das gewählte Modell kombinierte die Herausforderungen von mechanischer Belastung mit der Herausforderung eines 0,75 mm breiten Spaltes, der in sehr kurzer Zeit knöchern überbrückt werden sollte. In dieser Kombination von schwierigen Voraussetzungen war es nicht möglich, den fördernden Einfluss einer Oberflächenbehandlung unter Beweis stellen zu können. In einem Modell, das jeweils nur einen der erschwerenden Umstände pro Gruppe untersucht, wäre dieser Nachweis eventuell möglich gewesen.

## 6 Vergleich der Resultate zu bisheriger Literatur

Im Rahmen der Vorläuferstudie zu diesem Projekt schlussfolgerte von Salis 2010, dass Polyphosphate wie sie in SurfLink® verwendet werden, einen beschleunigenden Effekt auf die Einheilung von Implantaten in Knochengewebe haben [3]. Ihre Ergebnisse gaben dem Hersteller Anlass zu dieser weiterführenden Studie. Ein direkter Vergleich zu von Salis' Ergebnissen ist jedoch nicht möglich, da grosse Unterschiede in den Versuchsaufbauten vorliegen. Statt vier und neun Wochen betrugen die Einheilungszeiträume zwei, acht und 52 Wochen. Implantationslokalisation und Art der Implantate (2010 Beckenmodell, hier Søballe Modell) unterschieden sich, und auch das Test item selbst wurde in der Vorläuferstudie anders gehandhabt; von Salis untersuchte SurfLink® in getrocknetem und in nassem Zustand. Für letzteres wurden die Testimplantate direkt vor der Implantation in SurfLink® getunkt. Weiterer ausschlaggebender Unterschied der beiden Studien ist, dass im vorliegenden Projekt eine Überbrückung eines Gaps angestrebt wurde, dies wurde bei von Salis nicht untersucht. Die Implantatteile, die auch in dieser Studie in direktem Knochenkontakt standen, waren wenige (n=17, lediglich der Schraubenteil der grossen Implantate im rechten Femur jedes Tieres) und sind wiederum nur eingeschränkt vergleichbar mit Implantaten im Beckenmodell, da sie unter mechanischer Belastung standen. Durch ihre über die Gelenkfläche protrudierenden Endcaps wirkte sich jede Aktivität im Kniegelenk auch auf die Schraubenteile aus. Mechanische Belastungen erfuhren die Implantate ausserdem bei der Aufbereitung der Proben durch die Einwirkung mehrerer Sägeschnitte im vorderen Implantabschnitt. Unter diesen Bedingungen ist ein Vergleich mit von Salis' Ergebnissen eines Torque Out Tests von mechanisch unbelasteten Schrauben im Becken nicht aussagekräftig.

Das von Prof. Søballe entwickelte, hier verwendete Modell wurde seit 1992 in zahlreichen Studien eingesetzt [4, 46-57]. Auch mit den Ergebnissen dieser Studien ist ein direkter Vergleich nicht relevant. Als hauptsächliche Gründe sind hier neben Einheilungszeiten und Auswertungsmethoden die fehlerhafte Platzierung vieler Implantate und die Wahl des Versuchstieres zu sehen. In genannten Studien setzte Søballe sein Modell im caninen System ein. Im Studien Design der vorliegenden Studie wurden die Unterschiede der Knochenheilungsprozesse von Hund und Schaf nicht berücksichtigt. Aus Veröffentlichungen, die sich mit dem Vergleich dieser Tiermodelle beschäftigen wird deutlich, dass die Knochen von Hunden und Schafen auf

unterschiedliche Weise mit dem humanen Knochen vergleichbar sind. Während Schafe dem Menschen in Makrostruktur ähnlicher sind als Hunde, gleicht die canine Mikrostruktur der des Menschen mehr als die ovine. Auch in der Knochenzusammensetzung besteht ein Unterschied [66]. Für diese Studie wurden die Einheilungszeiten der Implantate im Tiermodell Schaf auf Basis der Ergebnisse aus Studien an Hunden geplant. Zukünftig muss der langsamere Knochenheilungsprozess des Schafes berücksichtigt werden.

Im Rückblick ist zum Studien Design anzumerken, dass SurfLink® vom Hersteller nicht dafür ausgelegt war, einen Gap wie er in dieser Studie angelegt wurde, zu überbrücken. Um SurfLinks® osseointegrationsfördernde Eigenschaften nachzuweisen, war der Versuchsaufbau nicht optimal geeignet. Alternativ sollte für mögliche zukünftige Studien in Erwägung gezogen werden, sowohl Implantationstechnik, Implantate selber, Aufbereitung der Proben und Untersuchungsverfahren entsprechend anzupassen. Möglich wäre hier, nach längerer Einheilungsphase, einen Torque test an Schrauben durchzuführen, die ins Knie implantiert wurden. Die histologischen Ergebnisse der Schraubenteile der Implantate dieser Studie geben die tatsächliche Situation verfälscht wider, da eine mechanische Einwirkung in Kauf genommen werden musste, um die Proben herzustellen. Die durch das Sägeblatt ausgeübten Kräfte haben möglicherweise das Ergebnis verschlechtert. Es ist jedoch anzumerken, dass allen drei Testgruppen (Titan, HA und SL®) die gleiche Einwirkung widerfahren ist. Bei der Probenaufbereitung wäre ein Längsschnitt durch das gesamte Implantat schonender gewesen statt der 4 Querschnitte, die im Implantatteil vorgenommen wurden, während dieser noch mit dem Schraubenteil verbunden war.

Zum vorgeschlagenen Torque Test ist zu berücksichtigen, dass er keine Information darüber liefert, ob ein Implantat von neu gebildetem Knochen oder lediglich von festem Bindegewebe gehalten wird.

## 7 Literaturverzeichnis

1. *Bone and Joint Decade's Musculoskeletal Potal* 2007 2007.
2. Navarro, M., et al., *Biomaterials in orthopaedics*. Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society, 2008. **5**(27): p. 1137-58.
3. Salis-Soglio, v., *Früh- und Spätuntersuchung einer neuen Oberflächenbehandlung mit PolyPhosphaten auf Dentalimplantaten - eine experimentelle Studie an Schafen*. 2010.
4. Søballe, K., *Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. Mechanical and histological studies in dogs*. Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum, 1993. **255**: p. 1-58.
5. Albrektsson, T., *Hard tissue implant interface*. Aust Dent J, 2008. **53 Suppl 1**: p. S34-8.
6. Mavrogenis, A.F., et al., *Biology of implant osseointegration*. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions, 2009. **9**(2): p. 61-71.
7. Albrektsson, T. and C. Johansson, *Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration*. Eur Spine J, 2001. **10 Suppl 2**: p. S96-101.
8. Albrektsson, T., et al., *Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man*. Acta Orthop Scand, 1981. **52**(2): p. 155-70.
9. Berglundh, T., et al., *De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants*. Clinical oral implants research, 2003. **14**(3): p. 251-62.
10. Branemark, P.I., *Osseointegration and its experimental background*. The Journal of prosthetic dentistry, 1983. **50**(3): p. 399-410.
11. Joos, U., *Neue Aspekte der Osseointegration Voraussetzung zur Sofortbehandlung von Implantaten*. Imbionic.
12. Branemark, R., et al., *Biomechanical characterization of osseointegration: an experimental in vivo investigation in the Beagle Dog*. J Orthop Res, 1998. **16**(1): p. 61-9.
13. Linder, L., et al., *Clinical aspects of osseointegration in joint replacement. A histological study of titanium implants*. J Bone Joint Surg Br, 1988. **70**(4): p. 550-5.
14. Branemark, P.I., *Vital microscopy of bone marrow in rabbit*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1959. **11 Supp 38**: p. 1-82.
15. Schroeder, A., Pohler O., Sutter, F., *Gewebsreaktion auf ein Titan-Hohlzylinderimplantat mit Titan-Spritzschichtoberfläche*. Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 1976; 86: 713-727, 1976.
16. Schroeder, A., et al., *The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces*. Journal of maxillofacial surgery, 1981. **9**(1): p. 15-25.

17. Masuda, T., et al., *Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies*. The International journal of oral & maxillofacial implants, 1998. **13**(1): p. 17-29.
18. Pohler, O.E., *Unalloyed titanium for implants in bone surgery*. Injury, 2000. **31 Suppl 4**: p. 7-13.
19. Schenk, R.K. and D. Buser, *Osseointegration: a reality*. Periodontology 2000, 1998. **17**: p. 22-35.
20. Davies, J.E., *Understanding peri-implant endosseous healing*. Journal of dental education, 2003. **67**(8): p. 932-49.
21. Zreiqat, H., et al., *The effect of surface chemistry modification of titanium alloy on signalling pathways in human osteoblasts*. Biomaterials, 2005. **26**(36): p. 7579-86.
22. Sennerby, L., P. Thomsen, and L.E. Ericson, *A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone*. The International journal of oral & maxillofacial implants, 1992. **7**(1): p. 62-71.
23. Hill, P.A., *Bone remodelling*. British journal of orthodontics, 1998. **25**(2): p. 101-7.
24. Hench L., P.J., *Third generation biomedical materials*. Science, 2002. **295**: p. 1014- 1017.
25. Steinemann, S.G., *Titanium--the material of choice?* Periodontology 2000, 1998. **17**: p. 7-21.
26. Bozzini, S., *PEG-based SAMs onto TiO<sub>2</sub> Surfaces to Improve the Performance of Titanium Bone Implants*. 2008.
27. Breme, J., E. Steinhäuser, and G. Paulus, *Commercially pure titanium Steinhäuser plate-screw system for maxillofacial surgery*. Biomaterials, 1988. **9**(4): p. 310-3.
28. Stock, M., *Underlying Mechanisms of Endosseous Integration at the Material-Biosystem Interface*. 2003.
29. Rae, T., *The toxicity of metals used in orthopaedic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibroblasts*. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1981. **63-B**(3): p. 435-40.
30. Wennerberg, A. and T. Albrektsson, *Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review*. Clinical oral implants research, 2009. **20 Suppl 4**: p. 172-84.
31. Shalabi, M.M., et al., *Implant surface roughness and bone healing: a systematic review*. Journal of dental research, 2006. **85**(6): p. 496-500.
32. Cooper, L.F., *A role of surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants*. . Journal of Prosthetic Dentistry, 2000. **84**: p. 522-534.
33. Kieswetter, K., et al., *The role of implant surface characteristics in the healing of bone*. Critical reviews in oral biology and medicine : an official

- publication of the American Association of Oral Biologists, 1996. 7(4): p. 329-45.
34. Degasne, I., et al., *Effects of roughness, fibronectin and vitronectin on attachment, spreading, and proliferation of human osteoblast-like cells (Saos-2) on titanium surfaces*. *Calcified tissue international*, 1999. **64**(6): p. 499-507.
35. Grizon, F., et al., *Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: a long term study in the sheep*. *Journal of dentistry*, 2002. **30**(5-6): p. 195-203.
36. Weibrich, *Kochenumbaurate vier verschiedener Implantatoberflächen in regionalem Knochen mittels Polyfluorchrom-Markierung in Beagle Hunden*.
37. de Jonge, L.T., et al., *Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces*. *Pharmaceutical research*, 2008. **25**(10): p. 2357-69.
38. Simon, J.P. and G. Fabry, *An overview of implant materials*. *Acta orthopaedica Belgica*, 1991. **57**(1): p. 1-5.
39. Borsari, V., et al., *Osteointegration of titanium and hydroxyapatite rough surfaces in healthy and compromised cortical and trabecular bone: in vivo comparative study on young, aged, and estrogen-deficient sheep*. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 2007. **25**(9): p. 1250-60.
40. Lu, J., et al., *The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone*. *Journal of biomedical materials research*, 2002. **63**(4): p. 408-12.
41. Bohner, M., *Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements*. *Injury*, 2000. **31 Suppl 4**: p. 37-47.
42. Viorner, C., *Surface modification of titanium with phosphonic acid to improve bone bonding: characterization by XPS and ToF-SIMS*. 2001.
43. Goto, T., et al., *The initial attachment and subsequent behavior of osteoblastic cells and oral epithelial cells on titanium*. *Bio-medical materials and engineering*, 2004. **14**(4): p. 537-44.
44. Herstellers, A.d.
45. A. Büchter, J.K., U. Joos, U. Meyer, *Primäre Implantatstabilität bei unterschiedlichen Knochenaufbereitungstechniken*. 2003.
46. Søballe, K., et al., *The effects of hydroxyapatite coating and bone allograft on fixation of loaded experimental primary and revision implants*. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 2003. **74**(3): p. 239-47.
47. Swider, P., et al., *Biomechanical analysis of the shear behaviour adjacent to an axially loaded implant*. *Journal of Biomechanics*, 2006. **39**(10): p. 1873-82.
48. Søballe, K., et al., *Alendronate treatment in the revision setting, with and without controlled implant motion: an experimental study in dogs*. *Acta orthopaedica*, 2007. **78**(6): p. 800-7.
49. Baas, J., et al., *Crack revision improves fixation of uncemented HA-coated implants compared with reaming: an experiment in dogs*. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2009. **467**(10): p. 2638-43.

50. Elmengaard, B., J.E. Bechtold, and K. Soballe, *In vivo effects of RGD-coated titanium implants inserted in two bone-gap models*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2005. **75A**(2): p. 249-255.
51. Bechtold, J.E., V. Kubic, and K. Soballe, *A controlled experimental model of revision implants: Part I. Development*. Acta orthopaedica Scandinavica, 2001. **72**(6): p. 642-9.
52. Bechtold, J.E., et al., *A controlled experimental model of revision implants: Part II. Implementation with loaded titanium implants and bone graft*. Acta orthopaedica Scandinavica, 2001. **72**(6): p. 650-6.
53. Søballe, K., et al., *Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions*. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, 1992. **10**(2): p. 285-99.
54. Mouzin, O., K. Soballe, and J.E. Bechtold, *Loading improves anchorage of hydroxyapatite implants more than titanium implants*. Journal of biomedical materials research, 2001. **58**(1): p. 61-8.
55. Søballe, K., et al., *Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around loaded implants*. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1993. **75**(2): p. 270-8.
56. Søballe, K., et al., *Hydroxyapatite coating modifies implant membrane formation. Controlled micromotion studied in dogs*. Acta orthopaedica Scandinavica, 1992. **63**(2): p. 128-40.
57. Overgaard, S., et al., *Porous-coated versus grit-blasted surface texture of hydroxyapatite-coated implants during controlled micromotion: mechanical and histomorphometric results*. The Journal of arthroplasty, 1998. **13**(4): p. 449-58.
58. Kold, S., et al., *Bone compaction enhances fixation of hydroxyapatite-coated implants in a canine gap model*. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials, 2005. **75**(1): p. 49-55.
59. Paul, H.A., et al., *Development of a surgical robot for cementless total hip arthroplasty*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1992(285): p. 57-66.
60. Schimmel, J.W. and R. Huiskes, *Primary fit of the Lord cementless total hip. A geometric study in cadavers*. Acta orthopaedica Scandinavica, 1988. **59**(6): p. 638-42.
61. Turner, R.T., et al., *Animal models for osteoporosis*. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 2001. **2**(1): p. 117-27.
62. Liebschner, M.A., *Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone*. Biomaterials, 2004. **25**(9): p. 1697-714.
63. Aerssens, J., et al., *Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research*. Endocrinology, 1998. **139**(2): p. 663-70.



64. Nunamaker, D.M., *Experimental models of fracture repair*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1998(355 Suppl): p. S56-65.
65. Turner, A.S., *The sheep as a model for osteoporosis in humans*. Veterinary journal, 2002. **163**(3): p. 232-9.
66. Pearce, A.I., et al., *Animal models for implant biomaterial research in bone: a review*. European cells & materials, 2007. **13**: p. 1-10.
67. Zarrinkalam, M.R., et al., *Validation of the sheep as a large animal model for the study of vertebral osteoporosis*. European Spine Journal, 2009. **18**(2): p. 244-253.

### 8 Abkürzungsverzeichnis

|                                |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| ad us. vet.                    | ad usum veterinarium                 |
| bic                            | bone-implant-contact                 |
| d                              | Durchmesser                          |
| ETH                            | Eidgenössische Technische Hochschule |
| HA                             | Hydroxiapatit                        |
| IE                             | Internationale Einheit               |
| i.m.                           | intra muskulär                       |
| i.v.                           | intra venös                          |
| KG                             | Körpergewicht                        |
| KV                             | Kilovolt                             |
| MMA                            | Methylmetacrylat                     |
| MSRU                           | Musculoskeletal Research Unit        |
| p.o.                           | per os                               |
| ROI 1                          | Region of Interest 1                 |
| ROI2                           | Region of Interest 2                 |
| s.c.                           | sub cutan                            |
| sec                            | Sekunde                              |
| SL <sup>®</sup>                | SurfLink                             |
| TiO                            | Titanoxid                            |
| Ti <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | Tritiandioxid                        |
| Ti <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Dititantrioxid                       |
| Ti <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | Trititanpentaoxid                    |
| TiO <sub>2</sub>               | Titandioxid                          |
| 4WG                            | Vier-Wochen-Gruppe                   |
| 9WG                            | Neun-WochenGruppe                    |
| 18.01 bis 18.17                | Tiernummern                          |
| FL, FeLi                       | Femur Left                           |
| FR, FeRe                       | Femur Right                          |
| HL, HuLi                       | Humerus Left                         |
| HR, HuRe                       | Humerus Right                        |
| L                              | Loaded                               |
| S                              | Screw                                |

## 9 Anhang

### 9.1 Tabellen

In den folgenden Tabellen werden die Gruppenbezeichnungen “type 1“ und “type2“ aus der verblindeten Phase der Studie verwendet.

CODE: type 1 = SL<sup>®</sup>

type 2 = HA im Humerus und Titan im Femur

#### 9.1.1 Röntgenresultate

| implant    | gap | sclerosis | resorption | code   |
|------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.01 FeRe | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.01 FeLi | *   |           |            |        |
| 18.02 FeRe | 0.5 | 1.5       | 0.0        | type 1 |
| 18.02 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.03 FeRe | 1.0 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.03 FeLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.04 FeRe | 1.0 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.04 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |

**Tab. 1: Röntgenresultate Femur 4 Wochen**

\*Implantat nicht auffindbar

| implant    | gap | sclerosis | resorption | code   |
|------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.05 FeRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.05 FeLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.06 FeRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.06 FeLi | 1.0 | 1.0       | 1.0        | type 2 |
| 18.07 FeRe | 0.5 | 1.0       | 0.5        | type 2 |
| 18.07 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.5        | type 1 |
| 18.08 FeRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.08 FeLi | 0.5 | 0.5       | 0.0        | type 1 |
| 18.09 FeRe | 0.5 | 1.0       | 1.0        | type 1 |
| 18.09 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.10 FeRe | 0.0 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.10 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.11 FeRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.11 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.12 FeRe | 1.0 | 1.0       | 1.0        | type 2 |
| 18.12 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.13 FeRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |

| implant    | gap | sclerosis | resorption | code   |
|------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.13 FeLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.14 FeRe | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.14 FeLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.15 FeRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.15 FeLi | 1.0 | 1.0       | 1.0        | type 2 |
| 18.16 FeRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.16 FeLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.17 FeRe | 1.0 | 1.0       | 1.0        | type 2 |
| 18.17 FeLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |

**Tab. 2: Röntgenresultate Femur 9 Wochen**

| implant    | gap | sclerosis | resorption | code   |
|------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.01 HuRe | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.01 HuLi | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.02 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.02 HuLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.03 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.03 HuLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.04 HuRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.04 HuLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |

**Tab. 3: Röntgenresultate Humerus 4 Wochen**

| implant    | gap | sclerosis | resorption | code   |
|------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.05 HuRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.05 HuLi | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.06 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.06 HuLi | 0.5 | 0.5       | 0.0        | type 2 |
| 18.07 HuRe | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.07 HuLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.08 HuRe | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.08 HuLi | 1.0 | 1.0       | 1.0        | type 2 |
| 18.09 HuRe | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.09 HuLi | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.10 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.10 HuLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.11 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.11 HuLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.12 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |

| implant    | gap | sclerosis | resorption | code   |
|------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.12 HuLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.13 HuRe | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.13 HuLi | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.14 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.14 HuLi | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.15 FeRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.15 FeLi | 1.0 | 1.0       | 1.0        | type 2 |
| 18.16 HuRe | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.16 HuLi | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.17 HuRe | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.17 HuLi | 0.5 | 1.0       | 0.0        | type 2 |

**Tab. 4: Röntgenresultate Humerus 9 Wochen**

| implant            | gap | sclerosis | resorption | code   |
|--------------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.01 loaded screw | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.02 loaded screw | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.03 loaded screw | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.04 loaded screw | 0.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |

**Tab. 5: Röntgenresultate loaded screw 4 Wochen**

| implant            | gap      | sclerosis | resorption | code   |
|--------------------|----------|-----------|------------|--------|
| 18.05 loaded screw | 1.0      | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.06 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.07 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.5        | type 1 |
| 18.08 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.09 loaded screw | excluded |           |            | type 2 |
| 18.10 loaded screw | 0.0      | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.11 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.12 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.13 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.14 loaded screw | 1.0      | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.15 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.5        | type 1 |
| 18.16 loaded screw | 0.0      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.17 loaded screw | 0.5      | 0.0       | 0.0        | type 2 |

**Tab. 6: Röntgenresultate loaded screw 9 Wochen**

| implant             | gap | sclerosis | resorption | code   |
|---------------------|-----|-----------|------------|--------|
| 18.01 loaded smooth | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.02 loaded smooth | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.03 loaded smooth | 0.5 | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.04 loaded smooth | 1.0 | 0.0       | 0.0        | type 2 |

**Tab. 7: Röntgenresultate loaded smooth 4 Wochen**

| implant             | gap      | sclerosis | resorption | code   |
|---------------------|----------|-----------|------------|--------|
| 18.05 loaded smooth | 1.0      | 0.0       | 1.0        | type 1 |
| 18.06 loaded smooth | 0.5      | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.07 loaded smooth | 1.0      | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.08 loaded smooth | 0.5      | 1.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.09 loaded smooth | excluded |           |            | type 2 |
| 18.10 loaded smooth | 0.5      | 1.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.11 loaded smooth | 0.5      | 1.0       | 0.5        | type 2 |
| 18.12 loaded smooth | 0.5      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.13 loaded smooth | 0.5      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.14 loaded smooth | 1.0      | 0.0       | 0.0        | type 2 |
| 18.15 loaded smooth | 0.5      | 0.0       | 1.0        | type 1 |
| 18.16 loaded smooth | 0.5      | 0.0       | 0.0        | type 1 |
| 18.17 loaded smooth | 1.0      | 1.0       | 0.0        | type 2 |

**Tab. 8: Röntgenresultate loaded smooth 9 Wochen**

### 9.1.2 Push-Out-Resultate

| implant    | code   | force |
|------------|--------|-------|
| 18.01 FeRe | type 1 | 1.00  |
| 18.01 FeLi | type 2 | *     |
| 18.02 FeRe | type 1 | 1.00  |
| 18.02 FeLi | type 2 | 1.00  |
| 18.03 FeRe | type 2 | **    |
| 18.03 FeLi | type 1 | ***   |
| 18.04 FeRe | type 2 | 1.00  |
| 18.04 FeLi | type 1 | 1.00  |

**Tab. 9: Push-Out-Resultate Femur 4 Wochen**

\* Implantat wurde nicht gefunden, \*\* Implantat wurde ausgeschlossen

\*\*\* Implantat fiel bereits vor dem Test ohne mechanische Einwirkung aus Knochen

| implant    | code   | force |
|------------|--------|-------|
| 18.05 FeRe | type 1 | 1.00  |
| 18.05 FeLi | type 2 | 2.47  |
| 18.06 FeRe | type 1 | 1.00  |
| 18.06 FeLi | type 2 | ****  |
| 18.07 FeRe | type 2 | 1.00  |
| 18.07 FeLi | type 1 | 1.00  |
| 18.08 FeRe | type 2 | 1.00  |
| 18.08 FeLi | type 1 | 1.00  |
| 18.09 FeRe | type 1 | ****  |
| 18.09 FeLi | type 2 | 1.00  |
| 18.10 FeRe | type 2 | 1.00  |
| 18.10 FeLi | type 1 | 1.00  |
| 18.11 FeRe | type 1 | 1.00  |
| 18.11 FeLi | type 2 | 1.00  |
| 18.12 FeRe | type 2 | 27.40 |
| 18.12 FeLi | type 1 | ****  |
| 18.13 FeRe | type 2 | 1.00  |
| 18.13 FeLi | type 1 | 1.00  |
| 18.14 FeRe | type 1 | ****  |
| 18.14 FeLi | type 2 | ****  |
| 18.15 FeRe | type 1 | 1.00  |
| 18.15 FeLi | type 2 | ****  |
| 18.16 FeRe | type 2 | 1.00  |
| 18.16 FeLi | type 1 | 1.00  |
| 18.17 FeRe | type 2 | ****  |
| 18.17 FeLi | type 1 | ****  |

**Tab. 10: Push-Out-Resultate Femur 9 Wochen**

\*\*\*\* Implantat drehte sich bereits vor der Testung, es wurde kein Test durchgeführt.

| implant    | code   | force |
|------------|--------|-------|
| 18.01 HuRe | type 2 | 1.00  |
| 18.01 HuLi | type 1 | 87.10 |
| 18.02 HuRe | type 1 | 66.20 |
| 18.02 HuLi | type 2 | 1.00  |
| 18.03 HuRe | type 2 | 1.00  |
| 18.03 HuLi | type 1 | 19.80 |
| 18.04 HuRe | type 1 | 5.57  |
| 18.04 HuLi | type 2 | 1.00  |

**Tab. 11: Push-Out-Resultate Humerus 4 Wochen**

| <b>implant</b> | <b>code</b> | <b>force</b> |
|----------------|-------------|--------------|
| 18.05 HuRe     | type 2      | 3.68         |
| 18.05 HuLi     | type 1      | 179.00       |
| 18.06 HuRe     | type 1      | 154.00       |
| 18.06 HuLi     | type 2      | 27.00        |
| 18.07 HuRe     | type 1      | 65.30        |
| 18.07 HuLi     | type 2      | 13.30        |
| 18.08 HuRe     | type 1      | 123.00       |
| 18.08 HuLi     | type 2      | 4.28         |
| 18.09 HuRe     | type 1      | 202.00       |
| 18.09 HuLi     | type 2      | 45.80        |
| 18.10 HuRe     | type 2      | 1.00         |
| 18.10 HuLi     | type 1      | 107.00       |
| 18.11 HuRe     | type 2      | 1.00         |
| 18.11 HuLi     | type 1      | 1.00         |
| 18.12 HuRe     | type 2      | 1.00         |
| 18.12 HuLi     | type 1      | 200.00       |
| 18.13 HuRe     | type 1      | 119.00       |
| 18.13 HuLi     | type 2      | 1.00         |
| 18.14 HuRe     | type 2      | 3.96         |
| 18.14 HuLi     | type 1      | 1.00         |
| 18.15 HuRe     | type 1      | 83.40        |
| 18.15 HuLi     | type 2      | 1.00         |
| 18.16 HuRe     | type 2      | 1.00         |
| 18.16 HuLi     | type 1      | 60.90        |
| 18.17 HuRe     | type 1      | 119.00       |
| 18.17 HuLi     | type 2      | 1.00         |

**Tab. 12: Push-Out-Resultate Humerus 4 Wochen**

| <b>implant</b> | <b>code</b> | <b>force</b> |
|----------------|-------------|--------------|
| 18.01 loaded   | type 2      | 1.00         |
| 18.02 loaded   | type 1      | 1.00         |
| 18.03 loaded   | type 1      | 1.00         |
| 18.04 loaded   | type 2      | 1.00         |

**Tabelle 13: Push-Out-Resultate loaded 4 Wochen**



| implant      | code   | force |
|--------------|--------|-------|
| 18.05 loaded | type 1 | ****  |
| 18.06 loaded | type 2 | 1.00  |
| 18.07 loaded | type 1 | 1.00  |
| 18.08 loaded | type 1 | 1.00  |
| 18.09 loaded | type 2 | **    |
| 18.10 loaded | type 2 | 1.00  |
| 18.11 loaded | type 2 | 1.00  |
| 18.12 loaded | type 1 | 1.00  |
| 18.13 loaded | type 1 | 1.00  |
| 18.14 loaded | type 2 | 1.00  |
| 18.15 loaded | type 1 | 1.00  |
| 18.16 loaded | type 1 | 1.00  |
| 18.17 loaded | type 2 | 1.00  |

**Tab. 14: Push-Out-Resultate loaded 9 Wochen**

\*\* Implantat wurde ausgeschlossen,

\*\*\*\* Implantat drehte sich bereits vor der Testung, es wurde kein Test durchgeführt

### 9.1.3 Mikro-Radiographie-Resultate

| implant    | code  | Gap      | Resorption | Sclerosis |
|------------|-------|----------|------------|-----------|
| 18.01 FeLi | type2 | *        |            |           |
| 18.01 FeRe | type1 | 1        | 0          | 1         |
| 18.02 FeLi | type2 | 1        | 0          | 0         |
| 18.02 FeRe | type1 | 1        | 0          | 0         |
| 18.03 FeLi | type1 | 1        | 0          | 0         |
| 18.03 FeRe | type2 | excluded |            |           |
| 18.04 FeLi | type1 | 1        | 0          | 1         |
| 18.04 FeRe | type2 | 1        | 0          | 0         |

**Tab. 15: Mikroradiographieresultate Femur 4 Wochen**

\*Implantat nicht auffindbar

| <b>implant</b> | <b>code</b> | <b>Gap</b> | <b>Resorption</b> | <b>Sclerosis</b> |
|----------------|-------------|------------|-------------------|------------------|
| 18.05 FeLi     | type2       | 1          | 0                 | 1                |
| 18.05 FeRe     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.06 FeLi     | type2       | 0.5        | 0                 | 0                |
| 18.06 FeRe     | type1       | 1          | 0                 | 1                |
| 18.07 FeLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.07 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 1                |
| 18.08 FeLi     | type1       | 0.5        | 0                 | 0                |
| 18.08 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.09 FeLi     | type2       | 1          | 0                 | 1                |
| 18.09 FeRe     | type1       | 1          | 1                 | 0                |
| 18.10 FeLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.10 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.11 FeLi     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.11 FeRe     | type1       | 1          | 1                 | 1                |
| 18.12 FeLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.12 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.13 FeLi     | type1       | 1          | 0                 | 1                |
| 18.13 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.14 FeLi     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.14 FeRe     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.15 FeLi     | type2       | 1          | 1                 | 0                |
| 18.15 FeRe     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.16 FeLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.16 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.17 FeLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.17 FeRe     | type2       | 1          | 0                 | 1                |

**Tab. 16: Mikroradiographieresultate Femur 9 Wochen**

| <b>implant</b> | <b>code</b> | <b>Gap</b> | <b>Resorption</b> | <b>Sclerosis</b> |
|----------------|-------------|------------|-------------------|------------------|
| 18.01 HuLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.01 HuRe     | type2       | 0.5        | 0                 | 0                |
| 18.02 HuLi     | type2       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.02 HuRe     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.03 HuLi     | type1       | 1          | 0                 | 0                |
| 18.03 HuRe     | type2       | 0.5        | 0                 | 0                |
| 18.04 HuLi     | type2       | 0.5        | 0                 | 0                |
| 18.04 HuRe     | type1       | 1          | 0                 | 0                |

**Tab. 17: Mikroradiographieresultate Humerus 4 Wochen**

| implant    | type  | Gap | Resorption | Sclerosis |
|------------|-------|-----|------------|-----------|
| 18.05 HuLi | type1 | 1   | 0          | 0         |
| 18.05 HuRe | type2 | 0.5 | 1          | 0         |
| 18.06 HuLi | type2 | 0.5 | 1          | 0         |
| 18.06 HuRe | type1 | 0   | 0          | 0         |
| 18.07 HuLi | type2 | 1   | 0          | 1         |
| 18.07 HuRe | type1 | 0.5 | 0          | 0         |
| 18.08 HuLi | type2 | 0.5 | 0          | 0         |
| 18.08 HuRe | type1 | 0.5 | 0          | 0         |
| 18.09 HuLi | type2 | 1   | 1          | 0         |
| 18.09 HuRe | type1 | 1   | 1          | 0         |
| 18.10 HuLi | type1 | 0.5 | 0          | 0         |
| 18.10 HuRe | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.11 HuLi | type1 | 1   | 1          | 1         |
| 18.11 HuRe | type2 | 0.5 | 1          | 0         |
| 18.12 HuLi | type1 | 0.5 | 1          | 0         |
| 18.12 HuRe | type2 | 1   | 1          | 0         |
| 18.13 HuLi | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.13 HuRe | type1 | 0.5 | 0          | 0         |
| 18.14 HuLi | type1 | 1   | 0          | 0         |
| 18.14 HuRe | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.15 HuLi | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.15 HuRe | type1 | 1   | 0          | 0         |
| 18.16 HuLi | type1 | 1   | 0          | 0         |
| 18.16 HuRe | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.17 HuLi | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.17 HuRe | type1 | 1   | 0          | 0         |

Tab. 18: Mikroradiographieresultate Humerus 9 Wochen

| implant            | code  | Gap | Resorption | Sclerosis |
|--------------------|-------|-----|------------|-----------|
| 18.01 loaded screw | type2 | na  | 1          | 0         |
| 18.02 loaded screw | type1 | na  | 1          | 0         |
| 18.03 loaded screw | type1 | na  | 1          | 0         |
| 18.04 loaded screw | type2 | na  | 0          | 0         |

Tab. 19: Mikroradiographieresultate screw 4 Wochen

| implant            | code  | Gap      | Resorption | Sclerosis |
|--------------------|-------|----------|------------|-----------|
| 18.05 loaded screw | type1 | na       | 1          | 0         |
| 18.06 loaded screw | type2 | na       | 0          | 0         |
| 18.07 loaded screw | type1 | na       | 0          | 0         |
| 18.08 loaded screw | type1 | na       | 0          | 0         |
| 18.09 loaded screw | type2 | excluded |            |           |
| 18.10 loaded screw | type2 | na       | 1          | 0         |
| 18.11 loaded screw | type2 | na       | 1          | 0         |
| 18.12 loaded screw | type1 | na       | 0          | 0         |
| 18.13 loaded screw | type1 | na       | 0          | 0         |
| 18.14 loaded screw | type2 | na       | 0          | 0         |
| 18.15 loaded screw | type1 | na       | 0          | 0         |
| 18.16 loaded screw | type1 | na       | 0          | 0         |
| 18.17 loaded screw | type2 | na       | 1          | 0         |

**Tab. 20: Mikroradiographieresultate screw 9 Wochen**

| implant             | code  | Gap | Resorption | Sclerosis |
|---------------------|-------|-----|------------|-----------|
| 18.01 loaded smooth | type2 | 1   | 0          | 0         |
| 18.02 loaded smooth | type1 | 1   | 0          | 0         |
| 18.03 loaded smooth | type1 | 1   | 0          | 0         |
| 18.04 loaded smooth | type2 | 1   | 0          | 0         |

**Tab. 21: Mikroradiographieresultate loaded smooth 4 Wochen**

| implant             | code  | Gap      | Resorption | Sclerosis |
|---------------------|-------|----------|------------|-----------|
| 18.05 loaded smooth | type1 | 1        | 1          | 0         |
| 18.06 loaded smooth | type2 | 1        | 0          | 1         |
| 18.07 loaded smooth | type1 | 1        | 1          | 0         |
| 18.08 loaded smooth | type1 | 1        | 0          | 1         |
| 18.09 loaded smooth | type2 | excluded |            |           |
| 18.10 loaded smooth | type2 | 1        | 0          | 0         |
| 18.11 loaded smooth | type2 | 1        | 1          | 0         |
| 18.12 loaded smooth | type1 | 0.5      | 0          | 0         |
| 18.13 loaded smooth | type1 | 1        | 0          | 0         |
| 18.14 loaded smooth | type2 | 1        | 0          | 0         |
| 18.15 loaded smooth | type1 | 1        | 1          | 0         |
| 18.16 loaded smooth | type1 | 1        | 0          | 1         |
| 18.17 loaded smooth | type2 | 1        | 1          | 0         |

**Tabelle 22: Mikroradiographieresultate loaded smooth 9 Wochen**

### 9.1.4 Histomorphometrie-Resultate

Die unter “Label“ aufgeführten Bezeichnungen beinhalten Tiernummer (18.01 – 18.17), Implantattyp (FL, FR, HL, HR, L, S), Testgruppe (ty1 = type 1 = SL, ty2 = type2 = HA im Humerus / Titan im Femur) und Überlebenszeit (tw4 = vier Wochen, tw9 = neun Wochen).

| Label                                | code  | Old bone % | New bone % | Gran Tissue % |
|--------------------------------------|-------|------------|------------|---------------|
| 18.01 FR/18.01_HDROI1_ty1_FR_tw4.tif | type1 | 0.0002     | 0.0252     | 0.9747        |
| 18.02 FL/18.02_HDROI1_ty2_FL_t4w.tif | type2 | 0.0007     | 0.0153     | 0.9840        |
| 18.02 FR/18.02_HDROI1_ty1_FR_t4w.tif | type1 | 0.0016     | 0.0062     | 0.9923        |
| 18.03 FL/18.03_HDROI1_ty1_FL_t4w.tif | type1 | 0.0000     | 0.0033     | 0.9967        |
| 18.04 FL/18.04_HDROI1_ty1_FL_t4w.tif | type1 | 0.0003     | 0.0332     | 0.9665        |
| 18.04 FR/18.04_HDROI1_ty2_FR_t4w.tif | type2 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |

**Tab. 23: Histomorphologie-Resultate Femur ROI1 4 Wochen**

| Label                                 | code   | Old bone % | New bone % | Gran Tissue % |
|---------------------------------------|--------|------------|------------|---------------|
| 18.05 FL/18.05_HDROI1_ty2_FL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0521     | 0.9479        |
| 18.05 FR/18.05_HDROI1_ty1_FR_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |
| 18.06 FL/18.06_HDROI1_ty2_FL_t9w.tif  | type 2 | 0.0011     | 0.0568     | 0.9422        |
| 18.06 FR/18.06_HDROI1_ty1_FR_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |
| 18.07 FL/18.07_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0019     | 0.9981        |
| 18.07 FR/18.07_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0003     | 0.0845     | 0.9152        |
| 18.08 FL/18.08_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0166     | 0.9834        |
| 18.08 FR/18.08_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0705     | 0.9295        |
| 18.09 FL/18.09_HDROI1_ty2_FL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.1867     | 0.8133        |
| 18.09 FR/18.09_HDROI1_ty1_FR_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |
| 18.10 FL/18.10_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0300     | 0.9700        |
| 18.10 FR/18.10_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0652     | 0.9348        |
| 18.11 FL/18.11_HDROI1_ty2_FL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0364     | 0.9636        |
| 18.11 FR/18.11_HDROI1_ty1_FR_t9w.tif  | type 1 | 0.0002     | 0.0091     | 0.9908        |
| 18.12 FL /18.12_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif | type 1 | 0.0009     | 0.1087     | 0.8904        |
| 18.12 FR/18.12_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0009     | 0.0649     | 0.9342        |
| 18.13 FL/18.13_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.1315     | 0.8685        |
| 18.13 FR/18.13_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.1329     | 0.8671        |
| 18.14 FL/18.14_HDROI1_ty2_FL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0230     | 0.9769        |
| 18.14 FR/18.14_HDROI1_ty1_FR_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |
| 18.15 FL/18.15_HDROI1_ty2_FL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |
| 18.15 FR/18.15_HDROI1_ty1_FR_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0378     | 0.9622        |
| 18.16 FL/18.16_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif  | type 1 | 0.0002     | 0.2335     | 0.7663        |
| 18.16 FR/18.16_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0007     | 0.0506     | 0.9487        |
| 18.17 FL/18.17_HDROI1_ty1_FL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |
| 18.17 FR/18.17_HDROI1_ty2_FR_t9w.tif  | type 2 | 0.0000     | 0.0000     | 1.0000        |

**Tab. 24: Histomorphologie-Resultate Femur ROI1 9 Wochen**

| Label                                | code  | Old bone % | New bone % | Gran Tissue % |
|--------------------------------------|-------|------------|------------|---------------|
| 18.01 FR/18.01_HDROI2_ty1_FR_t4w.tif | type1 | 0.1473     | 0.2715     | 0.5813        |
| 18.02 FL/18.02_HDROI2_ty2_FL_t4w.tif | type2 | 0.1084     | 0.2823     | 0.6094        |
| 18.02 FR/18.02_HDROI2_ty1_FR_t4w.tif | type1 | 0.1302     | 0.3013     | 0.5685        |
| 18.03 FL/18.03_HDROI2_ty1_FL_t4w.tif | type1 | 0.1841     | 0.3080     | 0.5079        |
| 18.04 FL/18.04_HDROI2_ty1_FL_t4w.tif | type1 | 0.2381     | 0.2947     | 0.4672        |
| 18.04 FR/18.04_HDROI2_ty2_FR_t4w.tif | type2 | 0.2365     | 0.2521     | 0.5114        |

**Tab. 25: Histomorphologie-Resultate Femur ROI2 4 Wochen**

| Label                                 | code  | Old bone % | New bone % | Gran Tissue % |
|---------------------------------------|-------|------------|------------|---------------|
| 18.05 FL/18.05_HDROI2_ty2_FL_t9w.tif  | type2 | 0.0924     | 0.5635     | 0.3441        |
| 18.05 FR/18.05_HDROI2_ty1_FR_t9w.tif  | type1 | 0.1129     | 0.4094     | 0.4777        |
| 18.06 FL/18.06_HDROI2_ty2_FL_t9w.tif  | type2 | 0.0364     | 0.4748     | 0.4888        |
| 18.06 FR/18.06_HDROI2_ty1_FR_t9w.tif  | type1 | 0.1254     | 0.4317     | 0.4430        |
| 18.07 FL/18.07_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif  | type1 | 0.1202     | 0.4046     | 0.4752        |
| 18.07 FR/18.07_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.2420     | 0.3398     | 0.4182        |
| 18.08 FL/18.08_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif  | type1 | 0.0873     | 0.4908     | 0.4218        |
| 18.08 FR/18.08_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.0833     | 0.2498     | 0.6669        |
| 18.09 FL/18.09_HDROI2_ty2_FL_t9w.tif  | type2 | 0.1290     | 0.3660     | 0.5050        |
| 18.09 FR/18.09_HDROI2_ty1_FR_t9w.tif  | type1 | 0.0669     | 0.1204     | 0.8127        |
| 18.10 FL/18.10_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif  | type1 | 0.0493     | 0.4711     | 0.4795        |
| 18.10 FR/18.10_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.0861     | 0.4247     | 0.4892        |
| 18.11 FL/18.11_HDROI2_ty2_FL_t9w.tif  | type2 | 0.1585     | 0.4420     | 0.3995        |
| 18.11 FR/18.11_HDROI2_ty1_FR_t9w.tif  | type1 | 0.1335     | 0.3555     | 0.5109        |
| 18.12 FL /18.12_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif | type1 | 0.0704     | 0.5171     | 0.4125        |
| 18.12 FR/18.12_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.1343     | 0.4608     | 0.4049        |
| 18.13 FL/18.13_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif  | type1 | 0.1171     | 0.4008     | 0.4821        |
| 18.13 FR/18.13_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.0974     | 0.2564     | 0.6461        |
| 18.14 FL/18.14_HDROI2_ty2_FL_t9w.tif  | type2 | 0.0436     | 0.3644     | 0.5921        |
| 18.14 FR/18.14_HDROI2_ty1_FR_t9w.tif  | type1 | 0.0390     | 0.4039     | 0.5570        |
| 18.15 FL/18.15_HDROI2_ty2_FL_t9w.tif  | type2 | 0.0522     | 0.2706     | 0.6772        |
| 18.15 FR/18.15_HDROI2_ty1_FR_t9w.tif  | type1 | 0.1593     | 0.3845     | 0.4562        |
| 18.16 FL/18.16_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif  | type1 | 0.0894     | 0.5602     | 0.3504        |
| 18.16 FR/18.16_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.1143     | 0.4942     | 0.3915        |
| 18.17 FL/18.17_HDROI2_ty1_FL_t9w.tif  | type1 | 0.0946     | 0.4614     | 0.4439        |
| 18.17 FR/18.17_HDROI2_ty2_FR_t9w.tif  | type2 | 0.0922     | 0.2925     | 0.6153        |

**Tab. 26: Histomorphologie-Resultate Femur ROI2 9 Wochen**

| Label                                | code  | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|--------------------------------------|-------|-----------|-----------|--------------|
| 18.01 HL/18.01_HDROI1_ty1_HL_t4w.tif | type1 | 0.0000    | 0.3217    | 0.6783       |
| 18.01 HR/18.01_HDROI1_ty2_HR_t4w.tif | type2 | 0.0002    | 0.1191    | 0.8807       |
| 18.02 HL/18.02_HDROI1_ty2_HL_t4w.tif | type2 | 0.0018    | 0.0486    | 0.9495       |
| 18.02 HR/18.02_HDROI1_ty1_HR_t4w.tif | type1 | 0.0002    | 0.3352    | 0.6646       |
| 18.03 HL/18.03_HDROI1_ty1_HL_t4w.tif | type1 | 0.0005    | 0.1926    | 0.8069       |
| 18.03 HR/18.03_HDROI1_ty2_HR_t4w.tif | type2 | 0.0173    | 0.1112    | 0.8715       |
| 18.04 HL/18.04_HDROI1_ty2_HL_t4w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0620    | 0.9380       |
| 18.04 HR/18.04_HDROI1_ty1_HR_t4w.tif | type1 | 0.0000    | 0.2009    | 0.7991       |

**Tab. 27: Histomorphologie-Resultate Humerus ROI1 4 Wochen**

| Label                                | code  | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|--------------------------------------|-------|-----------|-----------|--------------|
| 18.05 HL/18.05_HDROI1_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.1430    | 0.8570       |
| 18.05 HR/18.05_HDROI1_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0966    | 0.9034       |
| 18.06 HL/18.06_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.1327    | 0.8673       |
| 18.06 HR/18.06_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.2358    | 0.7642       |
| 18.07 HL/18.07_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0003    | 0.0053    | 0.9944       |
| 18.07 HR/18.07_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.3283    | 0.6717       |
| 18.08 HL/18.08_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0626    | 0.9374       |
| 18.08 HR/18.08_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0057    | 0.2445    | 0.7498       |
| 18.09 HL/18.09_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0272    | 0.9728       |
| 18.09 HR/18.09_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.1040    | 0.8960       |
| 18.10 HL/18.10_HDROI1_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0001    | 0.2303    | 0.7697       |
| 18.10 HR/18.10_HDROI1_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0988    | 0.9012       |
| 18.11 HL/18.11_HDROI1_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.0370    | 0.9630       |
| 18.11 HR/18.11_HDROI1_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0142    | 0.9858       |
| 18.12 HL/18.12_HDROI1_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0001    | 0.2329    | 0.7670       |
| 18.12 HR/18.12_HDROI1_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0123    | 0.9877       |
| 18.13 HL/18.13_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0001    | 0.0139    | 0.9860       |
| 18.13 HR/18.13_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.2991    | 0.7009       |
| 18.14 HL/18.14_HDROI1_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.0353    | 0.9647       |
| 18.14 HR/18.14_HDROI1_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.1454    | 0.8546       |
| 18.15 HL/18.15_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0302    | 0.9698       |
| 18.15 HR/18.15_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.1529    | 0.8471       |
| 18.16 HL/18.16_HDROI1_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.1487    | 0.8513       |
| 18.16 HR/18.16_HDROI1_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0313    | 0.9687       |
| 18.17 HL/18.17_HDROI1_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0000    | 0.0388    | 0.9612       |
| 18.17 HR/18.17_HDROI1_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0000    | 0.1389    | 0.8611       |

**Tab. 28: Histomorphologie-Resultate Humerus ROI1 9 Wochen**

| Label                                | code  | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|--------------------------------------|-------|-----------|-----------|--------------|
| 18.01 HL/18.01_HDROI2_ty1_HL_t4w.tif | type1 | 0.1347    | 0.3975    | 0.4678       |
| 18.01 HR/18.01_HDROI2_ty2_HR_t4w.tif | type2 | 0.1258    | 0.2371    | 0.6371       |
| 18.02 HL/18.02_HDROI2_ty2_HL_t4w.tif | type2 | 0.1277    | 0.2786    | 0.5937       |
| 18.02 HR/18.02_HDROI2_ty1_HR_t4w.tif | type1 | 0.1579    | 0.2785    | 0.5635       |
| 18.03 HL/18.03_HDROI2_ty1_HL_t4w.tif | type1 | 0.1068    | 0.1936    | 0.6996       |
| 18.03 HR/18.03_HDROI2_ty2_HR_t4w.tif | type2 | 0.1181    | 0.2119    | 0.6701       |
| 18.04 HL/18.04_HDROI2_ty2_HL_t4w.tif | type2 | 0.1834    | 0.3358    | 0.4807       |
| 18.04 HR/18.04_HDROI2_ty1_HR_t4w.tif | type1 | 0.1502    | 0.2796    | 0.5702       |

**Tab 29: Histomorphologie-Resultate Humerus ROI2 4 Wochen**

| Label                                | code  | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|--------------------------------------|-------|-----------|-----------|--------------|
| 18.05 HL/18.05_HDROI2_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0883    | 0.2782    | 0.6335       |
| 18.05 HR/18.05_HDROI2_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0800    | 0.2639    | 0.6561       |
| 18.06 HL/18.06_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0437    | 0.1568    | 0.7995       |
| 18.06 HR/18.06_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0332    | 0.1416    | 0.8251       |
| 18.07 HL/18.07_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.1138    | 0.4170    | 0.4692       |
| 18.07 HR/18.07_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0933    | 0.2610    | 0.6457       |
| 18.08 HL/18.08_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0248    | 0.2684    | 0.7067       |
| 18.08 HR/18.08_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0608    | 0.2434    | 0.6958       |
| 18.09 HL/18.09_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0143    | 0.1017    | 0.8840       |
| 18.09 HR/18.09_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0291    | 0.1316    | 0.8393       |
| 18.10 HL/18.10_HDROI2_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0256    | 0.1755    | 0.7989       |
| 18.10 HR/18.10_HDROI2_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0386    | 0.3045    | 0.6570       |
| 18.11 HL/18.11_HDROI2_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0379    | 0.2191    | 0.7429       |
| 18.11 HR/18.11_HDROI2_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0561    | 0.1886    | 0.7553       |
| 18.12 HL/18.12_HDROI2_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0395    | 0.1491    | 0.8114       |
| 18.12 HR/18.12_HDROI2_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0582    | 0.1536    | 0.7882       |
| 18.13 HL/18.13_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0354    | 0.1329    | 0.8317       |
| 18.13 HR/18.13_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0307    | 0.1984    | 0.7710       |
| 18.14 HL/18.14_HDROI2_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0732    | 0.2265    | 0.7003       |
| 18.14 HR/18.14_HDROI2_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0299    | 0.3283    | 0.6418       |
| 18.15 HL/18.15_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0817    | 0.2121    | 0.7062       |
| 18.15 HR/18.15_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0788    | 0.1892    | 0.7320       |
| 18.16 HL/18.16_HDROI2_ty1_HL_t9w.tif | type1 | 0.0632    | 0.1983    | 0.7385       |
| 18.16 HR/18.16_HDROI2_ty2_HR_t9w.tif | type2 | 0.0777    | 0.3122    | 0.6101       |
| 18.17 HL/18.17_HDROI2_ty2_HL_t9w.tif | type2 | 0.0857    | 0.1489    | 0.7655       |
| 18.17 HR/18.17_HDROI2_ty1_HR_t9w.tif | type1 | 0.0926    | 0.4070    | 0.5004       |

**Tab 30: Histomorphologie-Resultate Humerus ROI2 9 Wochen**



| Label                                | code   | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|--------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------------|
| 18.01 L/18.01_HDROI1_ty2_FRL_t4w.tif | type 2 | 0.0006    | 0.0093    | 0.9901       |
| 18.02 L/18.02_HDROI1_ty1_FRL_t4w.tif | type 1 | 0.0000    | 0.0109    | 0.9891       |
| 18.03 L/18.03_HDROI1_ty1_FRL_t4w.tif | type 1 | 0.0000    | 0.0514    | 0.9486       |
| 18.04 L/18.04_HDROI1_ty2_FRL_t4w.tif | type 2 | 0.0007    | 0.0000    | 0.9993       |

**Tab. 31: Histomorphologie-Resultate loaded ROI 1 4 Wochen**

| Label                                 | code   | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|---------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------------|
| 18.05 L/18.05_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000    | 0.0025    | 0.9975       |
| 18.06 L/18.06_HDROI1_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000    | 0.1122    | 0.8878       |
| 18.07 L/18.07_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000    | 0.0099    | 0.9900       |
| 18.08 L /18.08_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif | type 1 | 0.0000    | 0.0154    | 0.9846       |
| 18.09 L /18.09_HDROI1_ty2_FRL_t9w.tif | type 2 | excluded  |           |              |
| 18.10 L/18.10_HDROI1_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000    | 0.0550    | 0.9450       |
| 18.11 L/18.11_HDROI1_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000    | 0.0017    | 0.9983       |
| 18.12 L/18.12_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000    | 0.2441    | 0.7559       |
| 18.13 L/18.13_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000    | 0.0291    | 0.9709       |
| 18.14 L/18.14_HDROI1_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.0000    | 0.0433    | 0.9567       |
| 18.15 L/18.15_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000    | 0.0004    | 0.9996       |
| 18.16 L/18.16_HDROI1_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0000    | 0.0000    | 1.0000       |
| 18.17 L /18.17_HDROI1_ty2_FRL_t9w.tif | type 2 | 0.0000    | 0.0037    | 0.9963       |

**Tab. 32: Histomorphologie-Resultate loaded ROI 1 9 Wochen**

| Label                                | code   | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|--------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------------|
| 18.01 L/18.01_HDROI2_ty2_FRL_t4w.tif | type 2 | 0.2229    | 0.2524    | 0.5248       |
| 18.02 L/18.02_HDROI2_ty1_FRL_t4w.tif | type 1 | 0.2210    | 0.3094    | 0.4696       |
| 18.03 L/18.03_HDROI2_ty1_FRL_t4w.tif | type 1 | 0.1787    | 0.2893    | 0.5319       |
| 18.04 L/18.04_HDROI2_ty2_FRL_t4w.tif | type 2 | 0.3032    | 0.2268    | 0.4700       |

**Tab. 33: Histomorphologie-Resultate loaded ROI 2 4 Wochen**

| Label                                 | code   | Old bone% | New bone% | Gran Tissue% |
|---------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------------|
| 18.05 L/18.05_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0119    | 0.2713    | 0.7167       |
| 18.06 L/18.06_HDROI2_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.1930    | 0.4046    | 0.4025       |
| 18.07 L/18.07_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.1512    | 0.3051    | 0.5437       |
| 18.08 L /18.08_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif | type 1 | 0.1631    | 0.3711    | 0.4658       |
| 18.09 L /18.09_HDROI2_ty2_FRL_t9w.tif | type 2 | excluded  |           |              |
| 18.10 L/18.10_HDROI2_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.1407    | 0.4789    | 0.3804       |
| 18.11 L/18.11_HDROI2_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.1475    | 0.1110    | 0.7415       |
| 18.12 L/18.12_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.2295    | 0.3600    | 0.4105       |
| 18.13 L/18.13_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.1388    | 0.4511    | 0.4101       |
| 18.14 L/18.14_HDROI2_ty2_FRL_t9w.tif  | type 2 | 0.1881    | 0.4099    | 0.4020       |
| 18.15 L/18.15_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0974    | 0.0882    | 0.8144       |
| 18.16 L/18.16_HDROI2_ty1_FRL_t9w.tif  | type 1 | 0.0566    | 0.4226    | 0.5209       |
| 18.17 L /18.17_HDROI2_ty2_FRL_t9w.tif | type 2 | 0.2630    | 0.0943    | 0.6427       |

**Tab. 34: Histomorphologie-Resultate loaded ROI 2 9 Wochen**

| Label                               | code   | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|--------|-----------|-----------|------------|
| 18.01 S/18.01_HDla_ty2_FRLS_t4w.tif | type 2 | 0.27      | 0.21      | 0.53       |
| 18.02 S/18.02_HDla_ty1_FRLS_t4w.tif | type 1 | 0.17      | 0.22      | 0.61       |
| 18.03 S/18.03_HDla_ty1_FRLS_t4w.tif | type 1 | 0.13      | 0.24      | 0.64       |
| 18.04 S/18.04_HDla_ty2_FRLS_t4w.tif | type 2 | 0.20      | 0.19      | 0.62       |

**Tab. 35: Histomorphologie-Resultate screw links aussen 4 Wochen**

| Label                               | code   | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|--------|-----------|-----------|------------|
| 18.05 S/18.05_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.07      | 0.36      | 0.57       |
| 18.06 S/18.06_HDla_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.08      | 0.22      | 0.70       |
| 18.07 S/18.07_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.37      | 0.26      | 0.37       |
| 18.08 S/18.08_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.07      | 0.18      | 0.76       |
| 18.09 S/18.09_HDla_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | excluded  |           |            |
| 18.10 S/18.10_HDla_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.10      | 0.27      | 0.63       |
| 18.11 S/18.11_HDla_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.24      | 0.02      | 0.74       |
| 18.12 S/18.12_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.18      | 0.27      | 0.55       |
| 18.13 S/18.13_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.24      | 0.40      | 0.36       |
| 18.14 S/18.14_HDla_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.12      | 0.24      | 0.63       |
| 18.15 S/18.15_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.14      | 0.21      | 0.64       |
| 18.16 S/18.16_HDla_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.15      | 0.25      | 0.60       |
| 18.17 S/18.17_HDla_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.32      | 0.23      | 0.46       |

**Tab. 36: Histomorphologie-Resultate screw links aussen 9 Wochen**

| Label                               | code   | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|--------|-----------|-----------|------------|
| 18.01 S/18.01_HDli_ty2_FRLS_t4w.tif | type 2 | 0.10      | 0.24      | 0.66       |
| 18.02 S/18.02_HDli_ty1_FRLS_t4w.tif | type 1 | 0.10      | 0.34      | 0.56       |
| 18.03 S/18.03_HDli_ty1_FRLS_t4w.tif | type 1 | 0.07      | 0.41      | 0.51       |
| 18.04 S/18.04_HDli_ty2_FRLS_t4w.tif | type 2 | 0.19      | 0.35      | 0.45       |

**Tab. 37: Histomorphologie-Resultate screw links innen 4 Wochen**

| Label                               | code   | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|--------|-----------|-----------|------------|
| 18.05 S/18.05_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.07      | 0.33      | 0.61       |
| 18.06 S/18.06_HDli_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.04      | 0.31      | 0.65       |
| 18.07 S/18.07_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.33      | 0.30      | 0.37       |
| 18.08 S/18.08_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.03      | 0.25      | 0.72       |
| 18.09 S/18.09_HDli_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | excluded  |           |            |
| 18.10 S/18.10_HDli_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.05      | 0.34      | 0.61       |
| 18.11 S/18.11_HDli_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.16      | 0.12      | 0.72       |
| 18.12 S/18.12_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.00      | 0.29      | 0.71       |
| 18.13 S/18.13_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.17      | 0.43      | 0.40       |
| 18.14 S/18.14_HDli_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.07      | 0.40      | 0.53       |
| 18.15 S/18.15_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.08      | 0.34      | 0.58       |
| 18.16 S/18.16_HDli_ty1_FRLS_t9w.tif | type 1 | 0.09      | 0.40      | 0.51       |
| 18.17 S/18.17_HDli_ty2_FRLS_t9w.tif | type 2 | 0.17      | 0.21      | 0.62       |

**Tab. 38: Histomorphologie-Resultate screw links innen 9 Wochen**

| Label                               | code  | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|-------|-----------|-----------|------------|
| 18.01 S/18.01_HDra_ty2_FRLS_t4w.tif | type2 | 0.15      | 0.29      | 0.56       |
| 18.02 S/18.02_HDra_ty1_FRLS_t4w.tif | type1 | 0.21      | 0.25      | 0.54       |
| 18.03 S/18.03_HDra_ty1_FRLS_t4w.tif | type1 | 0.19      | 0.19      | 0.63       |
| 18.04 S/18.04_HDra_ty2_FRLS_t4w.tif | type2 | 0.31      | 0.28      | 0.41       |

**Tab. 39: Histomorphologie-Resultate screw rechts aussen 4 Wochen**

| Label                               | code  | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|-------|-----------|-----------|------------|
| 18.05 S/18.05_HDra_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.07      | 0.15      | 0.78       |
| 18.06 S/18.06_HDra_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.25      | 0.30      | 0.46       |
| 18.08 S/18.08_HDra_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.38      | 0.24      | 0.39       |
| 18.09 S/18.09_HDra_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | excluded  |           |            |
| 18.10 S/18.10_HDra_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.19      | 0.34      | 0.46       |
| 18.11 S/18.11_HDra_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.19      | 0.18      | 0.63       |
| 18.12 S/18.12_HDra_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.17      | 0.32      | 0.51       |
| 18.13 S/18.13_HDra_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.17      | 0.25      | 0.58       |
| 18.14 S/18.14_HDra_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.18      | 0.28      | 0.55       |
| 18.15 S/18.15_HDra_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.37      | 0.16      | 0.47       |
| 18.16 S/18.16_HDra_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.13      | 0.26      | 0.61       |
| 18.17 S/18.17_HDra_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.30      | 0.15      | 0.55       |

**Tab. 40: Histomorphologie-Resultate screw rechts aussen 9 Wochen**

| Label                               | code   | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|--------|-----------|-----------|------------|
| 18.01 S/18.01_HDri_ty2_FRLS_t4w.tif | type 2 | 6.28%     | 31.74%    | 61.99%     |
| 18.02 S/18.02_HDri_ty1_FRLS_t4w.tif | type 1 | 19.70%    | 35.76%    | 44.54%     |
| 18.03 S/18.03_HDri_ty1_FRLS_t4w.tif | type 1 | 7.15%     | 29.55%    | 63.30%     |
| 18.04 S/18.04_HDri_ty2_FRLS_t4w.tif | type 2 | 15.61%    | 31.96%    | 52.43%     |

**Tab. 41: Histomorphologie-Resultate screw rechts innen 4 Wochen**

| Label                               | code  | Old bone% | New bone% | Gran tiss% |
|-------------------------------------|-------|-----------|-----------|------------|
| 18.05 S/18.05_HDri_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.06      | 0.23      | 0.71       |
| 18.06 S/18.06_HDri_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.25      | 0.46      | 0.29       |
| 18.08 S/18.08_HDri_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.21      | 0.34      | 0.44       |
| 18.09 S/18.09_HDri_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | excluded  |           |            |
| 18.10 S/18.10_HDri_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.06      | 0.52      | 0.42       |
| 18.11 S/18.11_HDri_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.28      | 0.24      | 0.48       |
| 18.12 S/18.12_HDri_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.02      | 0.42      | 0.56       |
| 18.13 S/18.13_HDri_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.09      | 0.49      | 0.42       |
| 18.14 S/18.14_HDri_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.04      | 0.41      | 0.55       |
| 18.15 S/18.15_HDri_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.25      | 0.42      | 0.32       |
| 18.16 S/18.16_HDri_ty1_FRLS_t9w.tif | type1 | 0.10      | 0.55      | 0.35       |
| 18.17 S/18.17_HDri_ty2_FRLS_t9w.tif | type2 | 0.25      | 0.21      | 0.54       |

**Tab. 42: Histomorphologie-Resultate screw rechts innen 9 Wochen**

### 9.1.5 Bone-implant-contact-Resultate

| implant  | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | BIC   |
|----------|--------|----------------------------|-------|
| 18.01 FL | type 2 | *                          |       |
| 18.01 FR | type 1 | 0.0000                     | 0.00% |
| 18.02 FL | type 2 | 1.7500                     | 9.41% |
| 18.02 FR | type 1 | 0.6200                     | 3.33% |
| 18.03 FL | type 1 | 0.0000                     | 0.00% |
| 18.03 FR | type 2 | excluded                   |       |
| 18.04 FL | type 1 | 0.0000                     | 0.00% |
| 18.04 FR | type 2 | 0.0000                     | 0.00% |

**Tab 43: bone-implant-contact Femur 4 Wochen**

\*Implantat nicht auffindbar

| implant  | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | BIC    |
|----------|--------|----------------------------|--------|
| 18.05 FL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.05 FR | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.06 FL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.06 FR | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.07 FL | type 1 | 0.32                       | 1.70%  |
| 18.07 FR | type 2 | 1.16                       | 6.20%  |
| 18.08 FL | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.08 FR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.09 FL | type 2 | 1.91                       | 10.13% |
| 18.09 FR | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.10 FL | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.10 FR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.11 FL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.11 FR | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.12 FL | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.12 FR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.13 FL | type 1 | 0.77                       | 4.10%  |
| 18.13 FR | type 2 | 0.67                       | 3.56%  |
| 18.14 FL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.14 FR | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.15 FL | type 2 | 0.2                        | 1.06%  |
| 18.15 FR | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.16 FL | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.16 FR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.17 FL | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.17 FR | type 2 | 0                          | 0.00%  |

**Tab. 44: bone-implant-contact Femur 9 Wochen**

| implant  | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | BIC    |
|----------|--------|----------------------------|--------|
| 18.01 HL | type 1 | 10.03                      | 54.48% |
| 18.01 HR | type 2 | 0.31                       | 1.66%  |
| 18.02 HL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.02 HR | type 1 | 13.02                      | 69.54% |
| 18.03 HL | type 1 | 8.53                       | 46.02% |
| 18.03 HR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.04 HL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.04 HR | type 1 | 10.96                      | 58.53% |

**Tab. 45: bone-implant-contact Humerus 4 Wochen**

| implant  | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | BIC    |
|----------|--------|----------------------------|--------|
| 18.05 HL | type 1 | 11.49                      | 61.26% |
| 18.05 HR | type 2 | 3.3                        | 17.51% |
| 18.06 HL | type 2 | 4.2                        | 22.36% |
| 18.06 HR | type 1 | 9.27                       | 50.18% |
| 18.07 HL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.07 HR | type 1 | 16.18                      | 87.74% |
| 18.08 HL | type 2 | 1.03                       | 5.46%  |
| 18.08 HR | type 1 | 14.32                      | 76.61% |
| 18.09 HL | type 2 | 1.9                        | 10.22% |
| 18.09 HR | type 1 | 13.52                      | 72.94% |
| 18.10 HL | type 1 | 14.13                      | 76.23% |
| 18.10 HR | type 2 | 1.2                        | 6.37%  |
| 18.11 HL | type 1 | 17.01                      | 91.00% |
| 18.11 HR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.12 HL | type 1 | 16.02                      | 85.56% |
| 18.12 HR | type 2 | 1.74                       | 9.28%  |
| 18.13 HL | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.13 HR | type 1 | 17.45                      | 93.67% |
| 18.14 HL | type 1 | 0                          | 0.00%  |
| 18.14 HR | type 2 | 7.36                       | 40.25% |
| 18.15 HL | type 2 | 0.55                       | 2.96%  |
| 18.15 HR | type 1 | 11.13                      | 60.56% |
| 18.16 HL | type 1 | 11.51                      | 62.63% |
| 18.16 HR | type 2 | 0                          | 0.00%  |
| 18.17 HL | type 2 | 2.61                       | 14.08% |
| 18.17 HR | type 1 | 13.81                      | 75.27% |

**Tab. 46: bone-implant-contact Humerus 9 Wochen**

| implant | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | BIC |
|---------|--------|----------------------------|-----|
| 18.01 L | type 2 | 0                          | 0   |
| 18.02 L | type 1 | 0                          | 0   |
| 18.03 L | type 1 | 0                          | 0   |
| 18.04 L | type 2 | 0                          | 0   |

Tab. 47: bone-implant-contact loaded 4 Wochen

| implant | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | BIC   |
|---------|--------|----------------------------|-------|
| 18.05 L | type 1 | 0                          | 0.00% |
| 18.06 L | type 2 | 0                          | 0.00% |
| 18.07 L | type 1 | 0                          | 0.00% |
| 18.08 L | type 1 | 0.08                       | 0.42% |
| 18.09 L | type 2 | excluded                   |       |
| 18.10 L | type 2 | 0.8                        | 4.24% |
| 18.11 L | type 2 | 0.68                       | 3.61% |
| 18.12 L | type 1 | 0                          | 0.00% |
| 18.13 L | type 1 | 0                          | 0.00% |
| 18.14 L | type 2 | 0                          | 0.00% |
| 18.15 L | type 1 | 0                          | 0.00% |
| 18.16 L | type 1 | 0                          | 0.00% |
| 18.17 L | type 2 | 0                          | 0.00% |

Tab. 48: bone-implant-contact loaded 9 Wochen

| implant | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | bic    |
|---------|--------|----------------------------|--------|
| 18.01   | type 2 | 6.81                       | 44.51% |
| 18.02   | type 1 | 12.92                      | 78.40% |
| 18.03   | type 1 | 8.7                        | 67.46% |
| 18.04   | type 2 | 6.94                       | 43.35% |

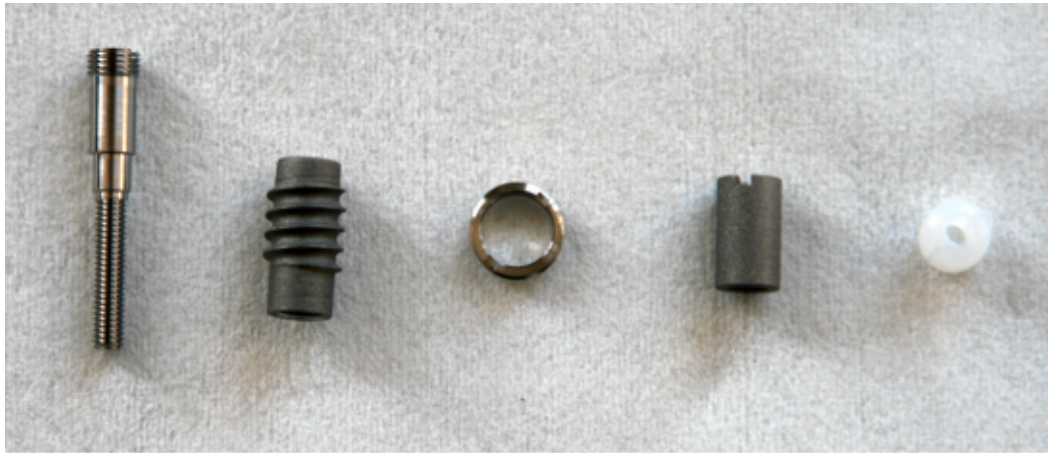
Tab. 49: bone-implant-contact screw 4 Wochen

| implant | code   | Summe Kontaktstrecken (mm) | bic    |
|---------|--------|----------------------------|--------|
| 18.05   | type 1 | 7.53                       | 47.90% |
| 18.06   | type 2 | 12.51                      | 81.50% |
| 18.07   | type 1 | 5.61                       | 72.67% |
| 18.08   | type 1 | 10.59                      | 67.84% |
| 18.09   | type 2 | excluded                   |        |
| 18.10   | type 2 | 12.55                      | 80.58% |
| 18.11   | type 2 | 8.12                       | 50.39% |
| 18.12   | type 1 | 12.26                      | 76.51% |
| 18.13   | type 1 | 12.61                      | 76.58% |
| 18.14   | type 2 | 12.54                      | 82.14% |
| 18.15   | type 1 | 9.78                       | 62.14% |
| 18.16   | type 1 | 11.37                      | 74.86% |
| 18.17   | type 2 | 6.03                       | 37.70% |

Tab. 50: bone-implant-contact screw 9 Wochen

## 9.2 Abbildungen

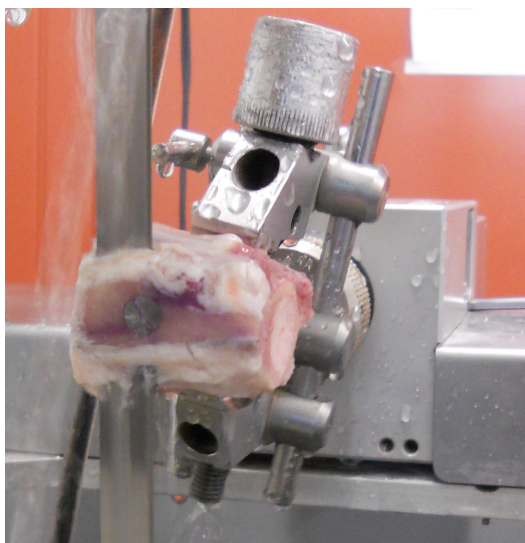
### 9.2.1 Bilder



**Abb. 1: 5 Untereinheiten des mechanisch geladenen Implantats**



**Abb. 2: Mechanisch ungeladenes Gap-Implantat**



**Abb. 3: Knochenblock zum Anfertigen der Probenscheiben, eingepannt in Exakta-Säge**



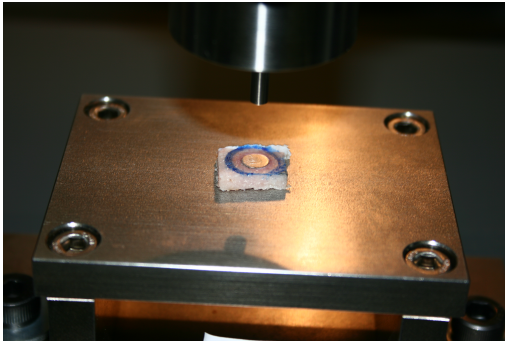


Abb. 4: Push-out-Probe in Zwick Z005

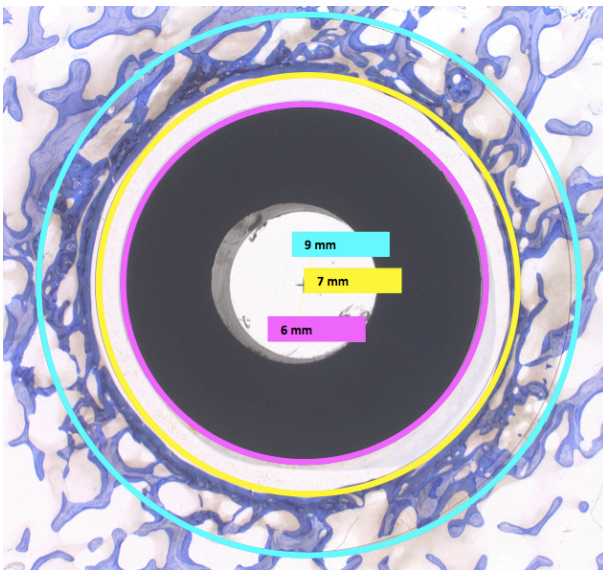


Abb. 5: Regions of Interest 1 und 2

Implantatdurchmesser /

Innere Begrenzung ROI 1

(d= 5,98–6,03 mm)

Äussere Begrenzung ROI 1/

Innere Begrenzung ROI 2 (d= 7 mm)

Äussere Begrenzung ROI 2 (d= 9 mm)

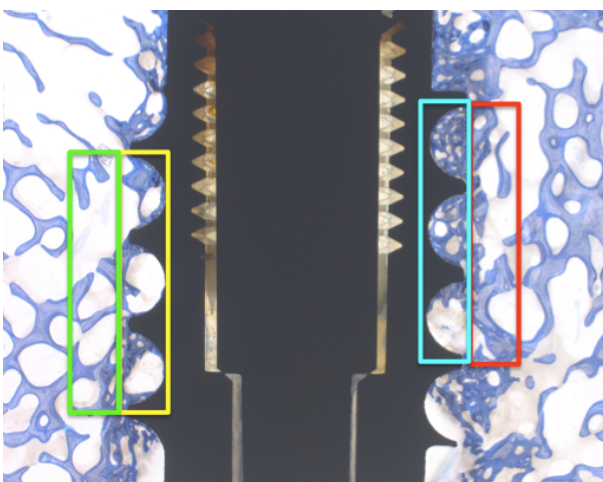


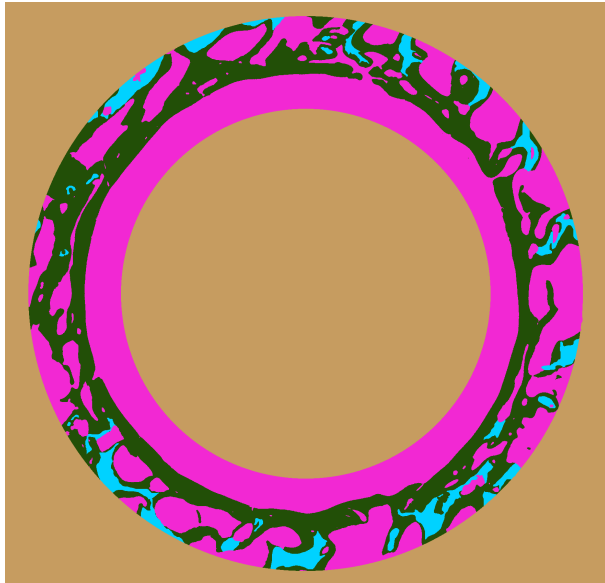
Abb. 6: Auswertungsbereiche an Schrauben

Auswertungsbereich links aussen

Auswertungsbereich links innen

Auswertungsbereich rechts innen

Auswertungsbereich rechts aussen



**Abb. 7: Bearbeiteter Histologieschnitt**

| Scoringsystem für die Beurteilung von Radiographien und Mikroradiographien |       |                      |
|--|-------|----------------------|
| Parameter  | Werte | Beurteilung          |
| Gap  | 0     | kein Gap             |
|  | 1     | Gap vorhanden        |
| Resorption   | 0     | keine Resorption     |
|  | 1     | Resorption vorhanden |
| Sklerose   | 0     | keine Sklerose       |
|  | 1     | moderate Sklerose    |
|  | 2     | starke Sklerose      |

**Abb. 8: Scoringsystem für die Beurteilung der Radiographien und Mikroradiographien**

## 9.2.2 Graphen

### 9.2.2.1 Röntgenresultate

Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte (mean)

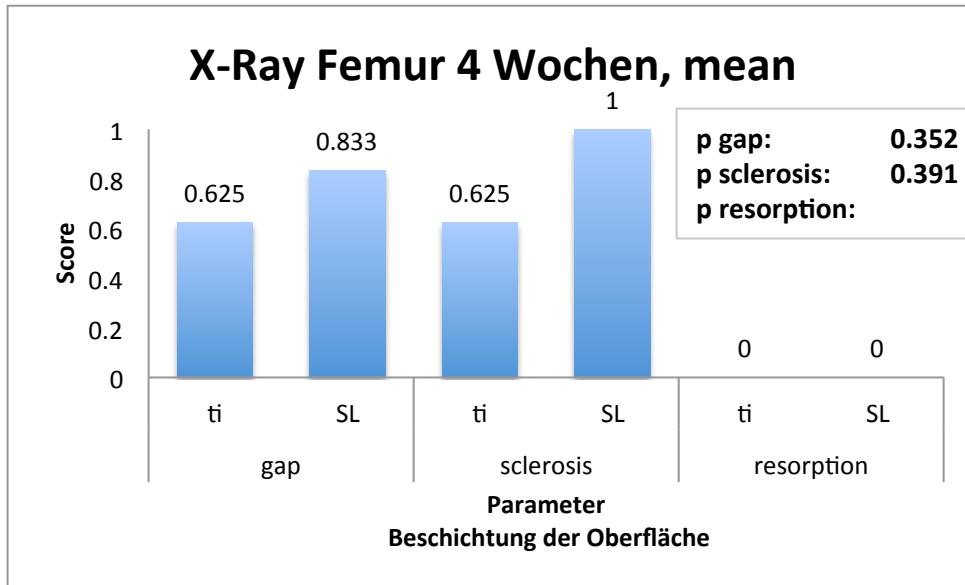


Abb. 9: Röntgenresultate Femur 4 Wochen

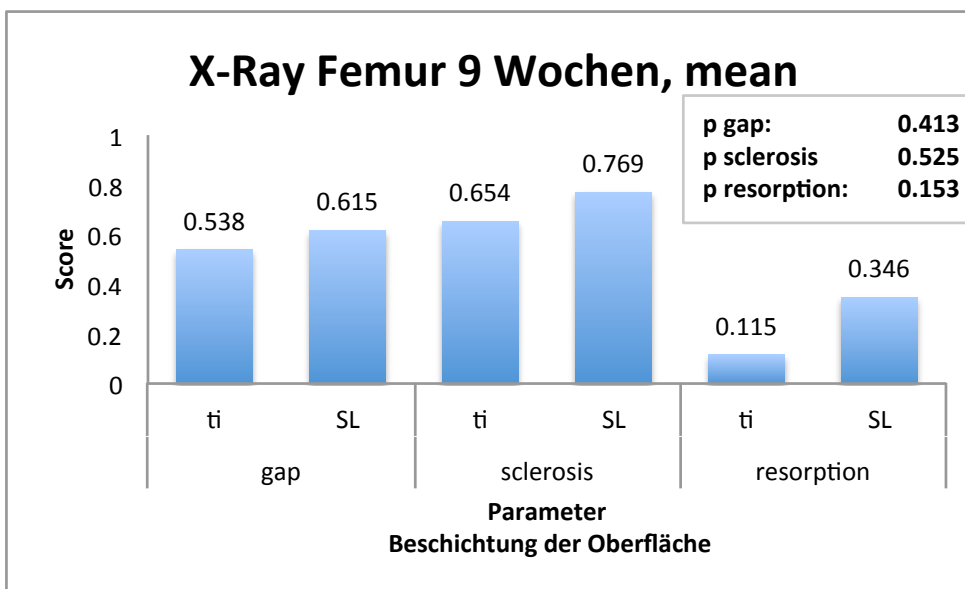


Abb. 10: Röntgenresultate Femur 9 Wochen

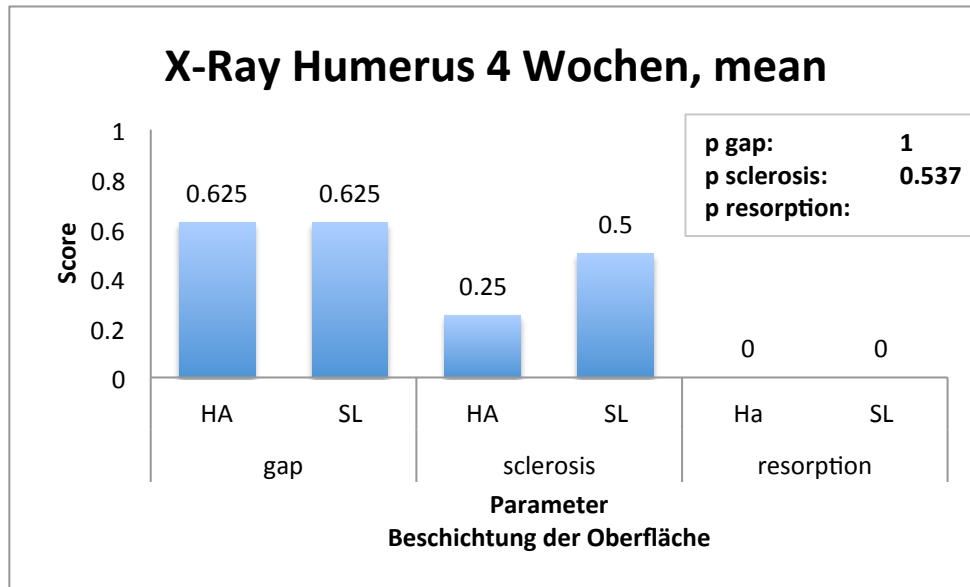


Abb. 11: Röntgenresultate Humerus 4 Wochen

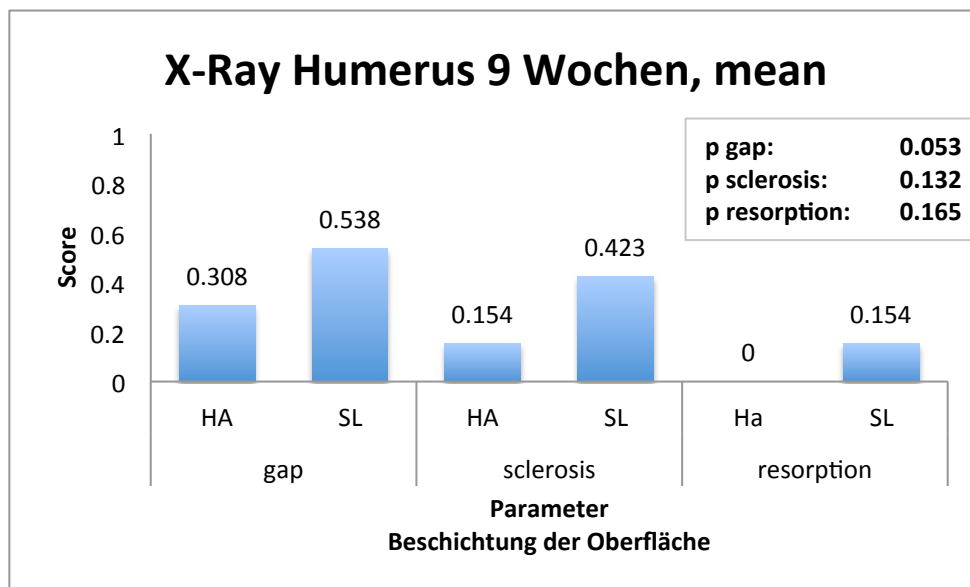


Abb. 12: Röntgenresultate Humerus 9 Wochen

Für die Tabelle "X-Ray screw 4 Wochen" wurde keine Graphik erstellt.

Für die Tabelle "X-Ray screw 9 Wochen" wurde keine Graphik erstellt.

Für die Tabelle "X-Ray loaded 4 Wochen" wurde keine Graphik erstellt.

Für die Tabelle "X-Ray loaded 9 Wochen" wurde keine Graphik erstellt.

### 9.2.2.2 Push-Out-Resultate

Dargestellt wurden die Mittelwerte (mean)

Für die Tabelle "Push-Out Femur 4 Wochen" wurde keine Graphik erstellt.

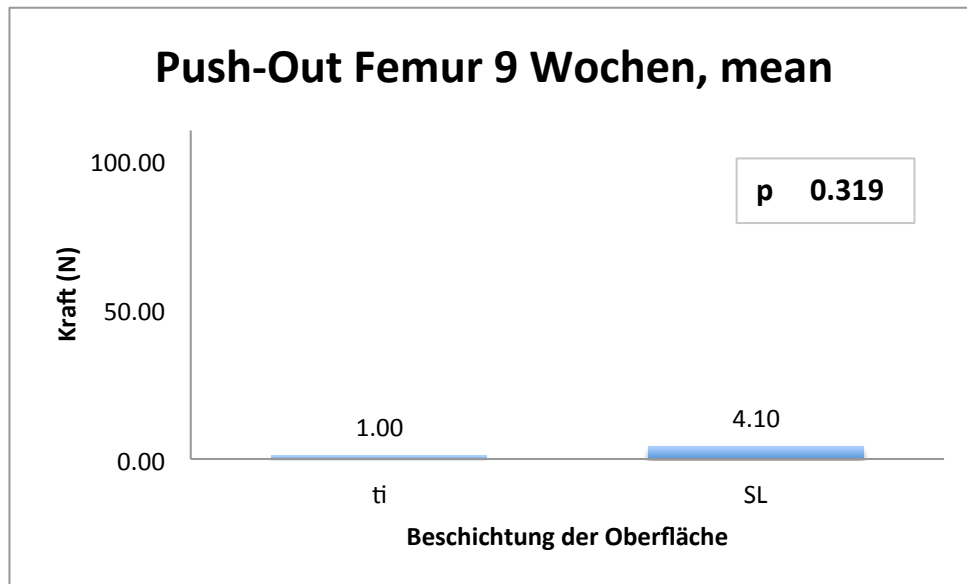


Abb. 13: Push-Out-Resultate Femur 9 Wochen

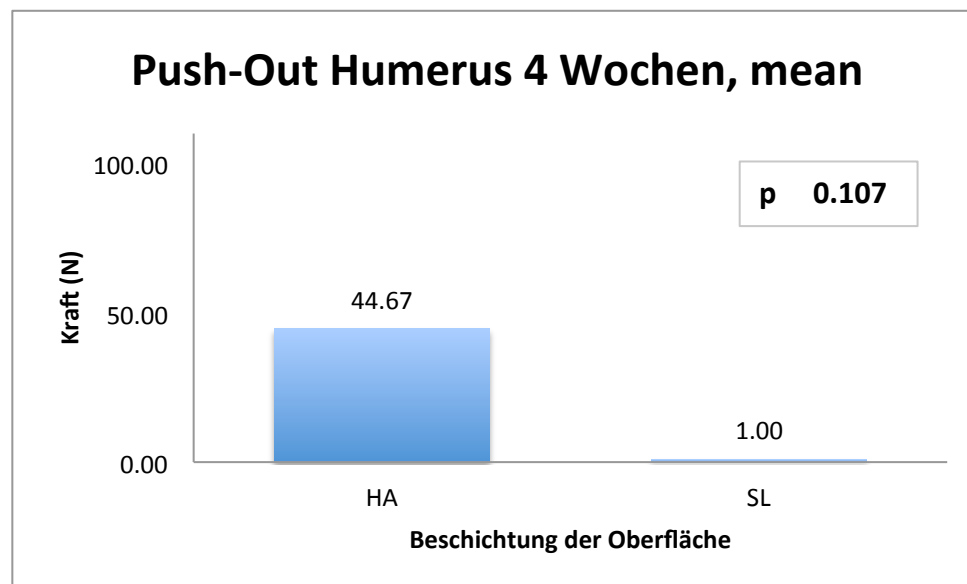


Abb. 14: Push-Out-Resultate Humerus 4 Wochen

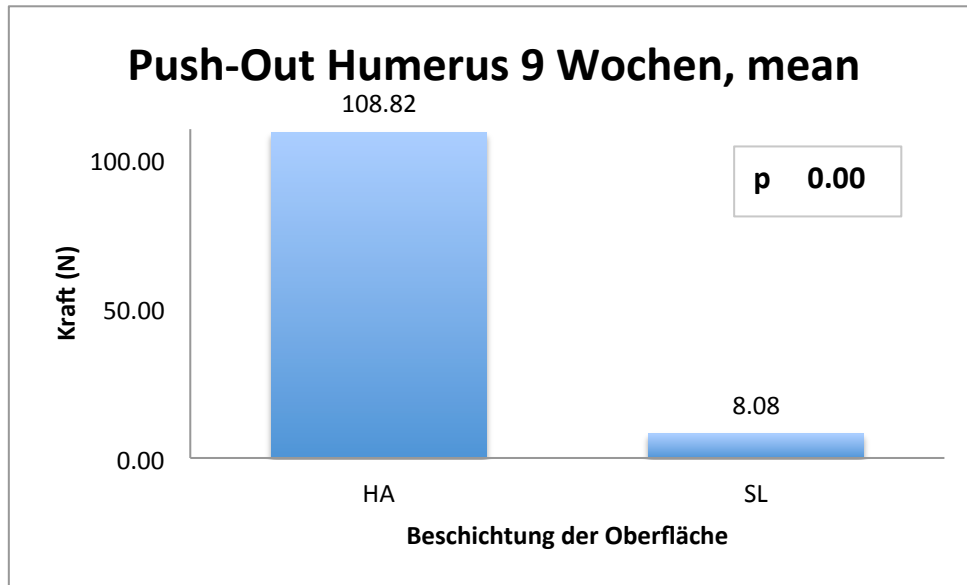


Abb. 15: Push-Out-Resultate Humerus 9 Wochen

Für die Tabelle “Push-Out loaded 4 Wochen“ wurde keine Graphik erstellt.

Für die Tabelle “Push-Out loaded 9 Wochen“ wurde keine Graphik erstellt.

### 9.2.2.3 Micro-Radiographie-Resultate

Dargestellt wurden die jeweiligen Mittelwerte (mean)

Für die Tabelle “Micro-x-ray Femur 4 Wochen“ wurde keine Graphik erstellt.

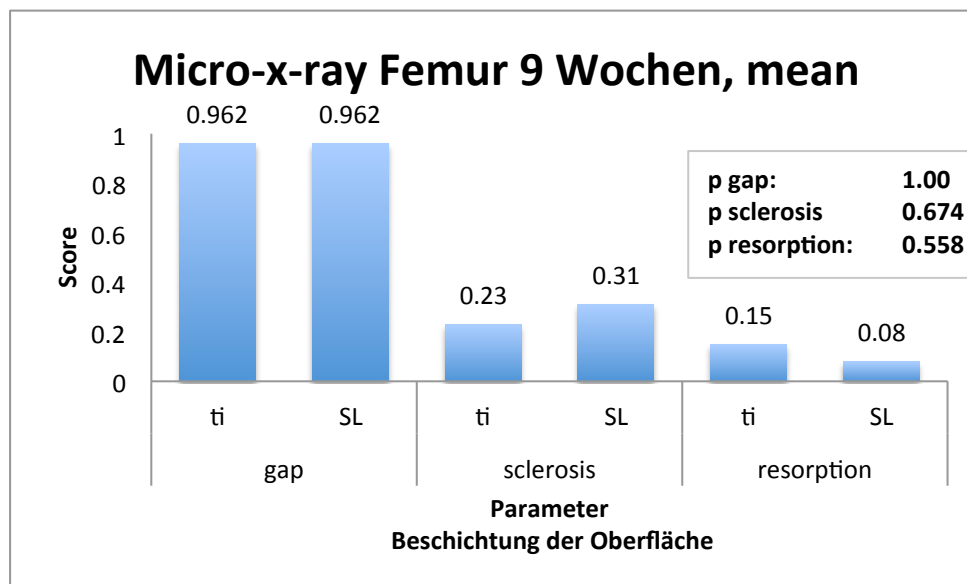


Abb. 16: Mikroradiographieresultate Femur 9 Wochen

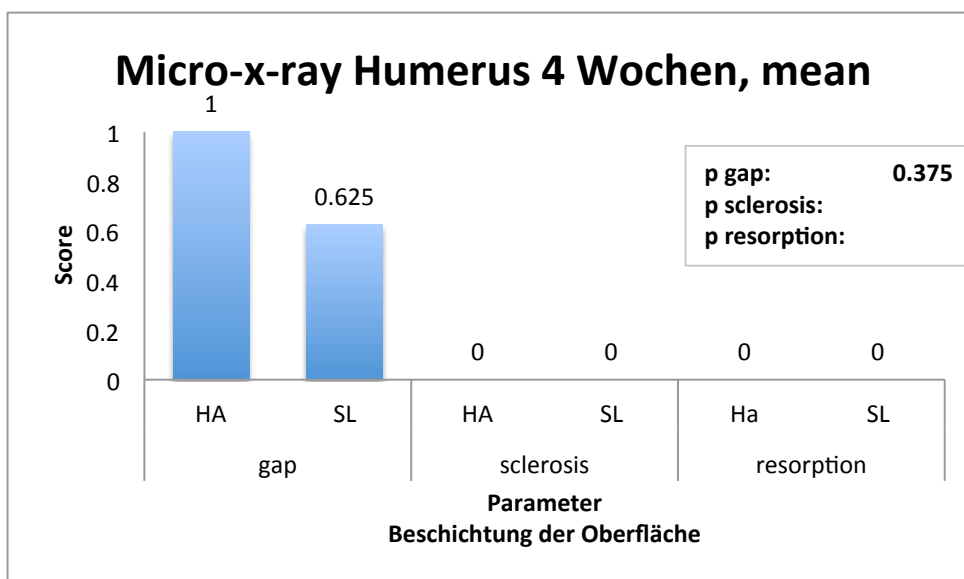


Abb. 17: Mikroradiographieresultate Humerus 4 Wochen

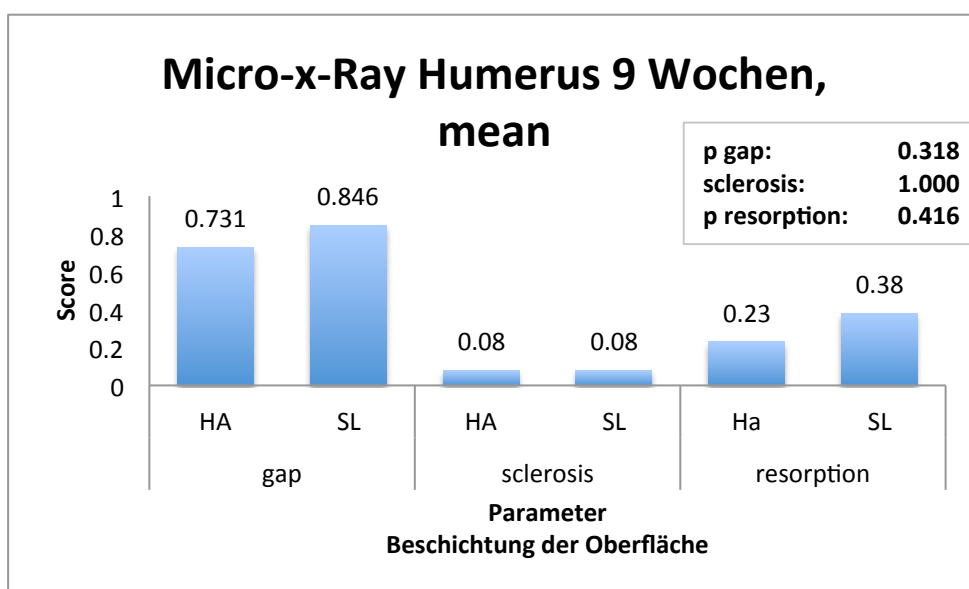


Abb. 18: Mikroradiographieresultate Humerus 9 Wochen

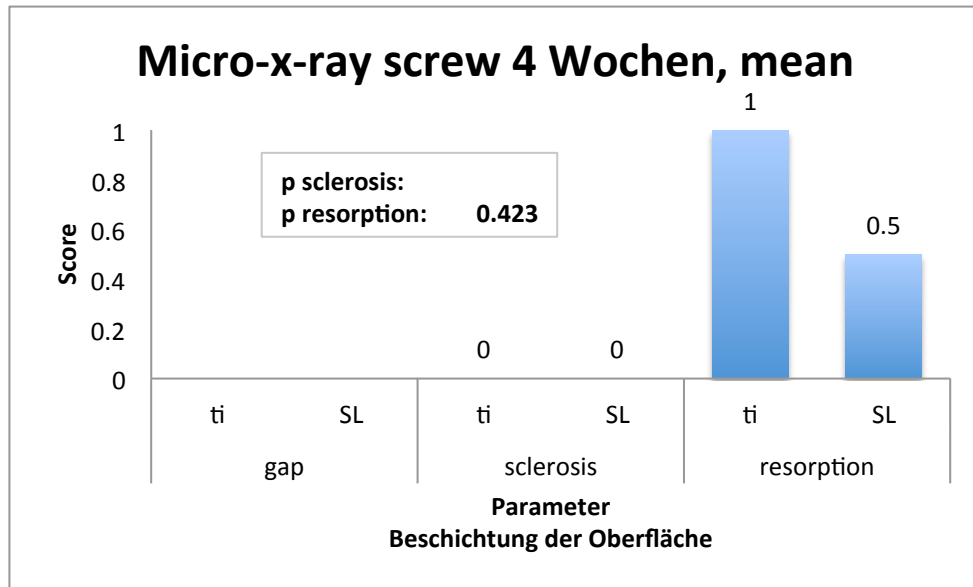


Abb. 19: Mikroradiographieresultate screw 4 Wochen

Für die Tabelle “Micro-x-ray screw 9 Wochen“ wurde keine Graphik erstellt.

Für die Tabelle “Micro-x-ray loaded 4 Wochen“ wurde keine Graphik erstellt.

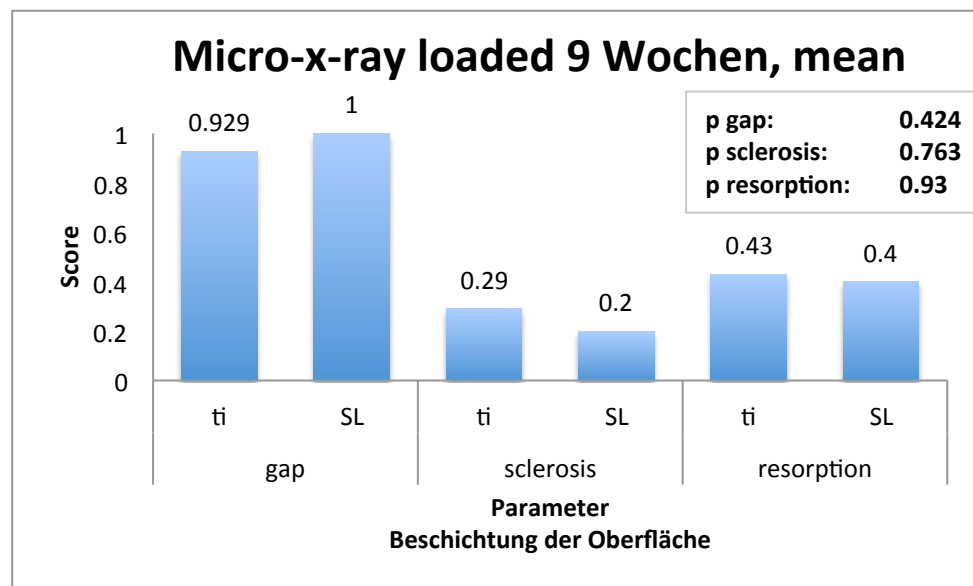


Abb. 20: Mikroradiographieresultate loaded 9 Wochen



### 9.2.2.4 Histomorphometrie-Resultate

Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte (mean).

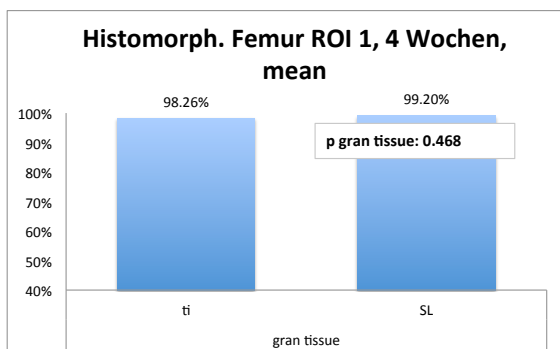


Abb. 21: Histomorphologieresultate Femur ROI 1, 4 Wochen Bindegeewe

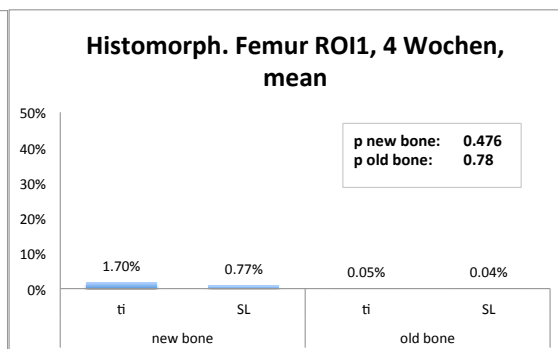


Abb. 22: Histomorphologieresultate Femur ROI 1, 4 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

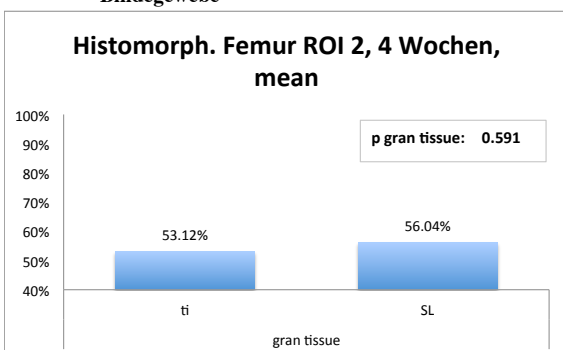


Abb. 23: Histomorphologieresultate Femur ROI 2, 4 Wochen Bindegeewe

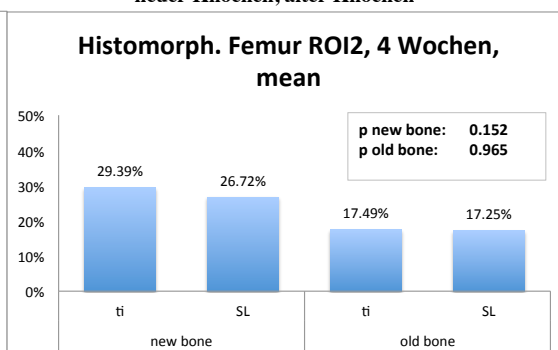


Abb. 24: Histomorphologieresultate Femur ROI 2, 4 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

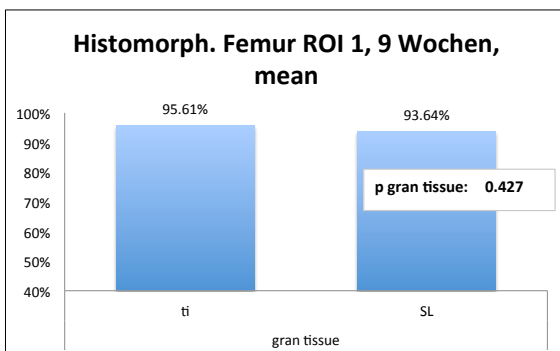


Abb. 25: Histomorphologieresultate Femur ROI 1, 9 Wochen Bindegeewe

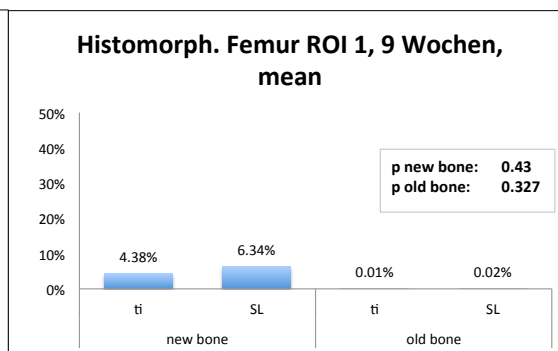


Abb. 26: Histomorphologieresultate Femur ROI 1, 9 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

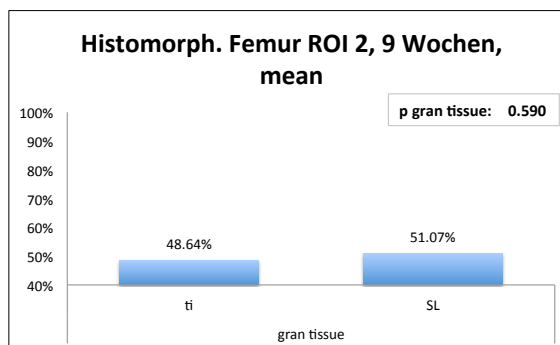


Abb. 27: Histomorphologieresultate Femur ROI 2, 9 Wochen Bindegeewe

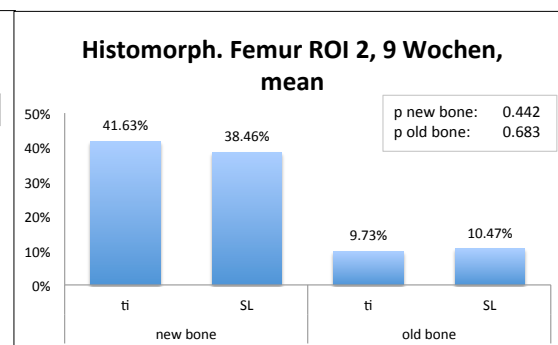


Abb. 28: Histomorphologieresultate Femur ROI 2, 9 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

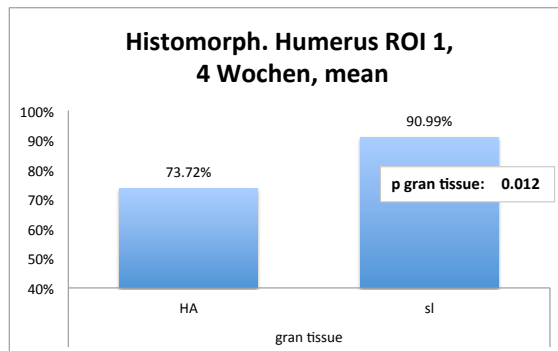


Abb. 29: Histomorphologieresultate Humerus ROI 1, 4 Wo Bindegewebe

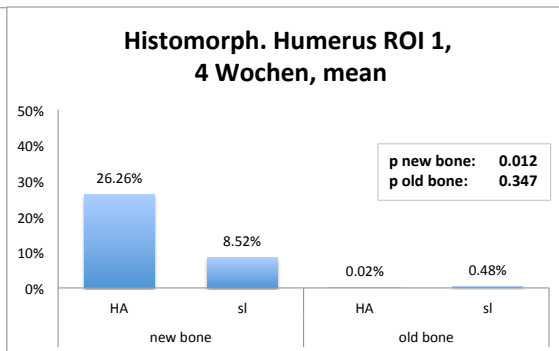


Abb. 30: Histomorphologieresultate Humerus ROI 1, 4 Wo neuer Knochen, alter Knochen

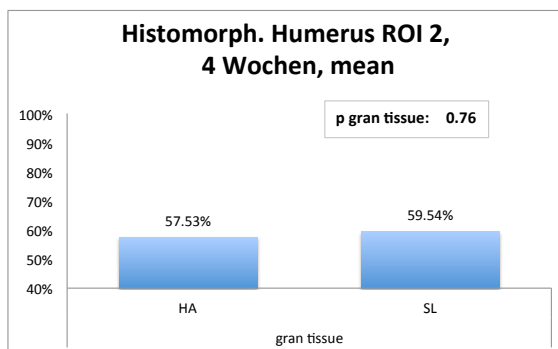


Abb. 31: Histomorphologieresultate Humerus ROI 2, 4 Wo Bindegewebe

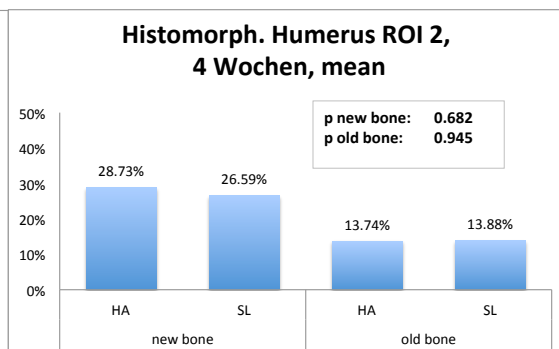


Abb. 32: Histomorphologieresultate Humerus ROI 2, 4 Wo neuer Knochen, alter Knochen

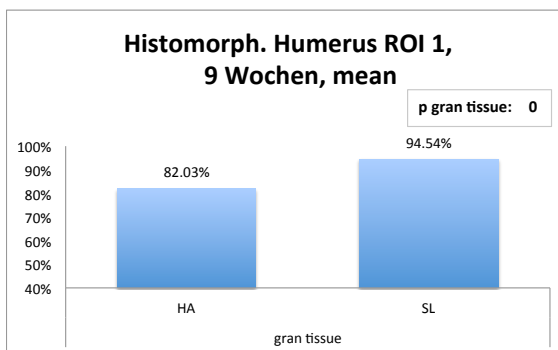


Abb. 33: Histomorphologieresultate Humerus ROI 1, 9 Wo. Bindegewebe

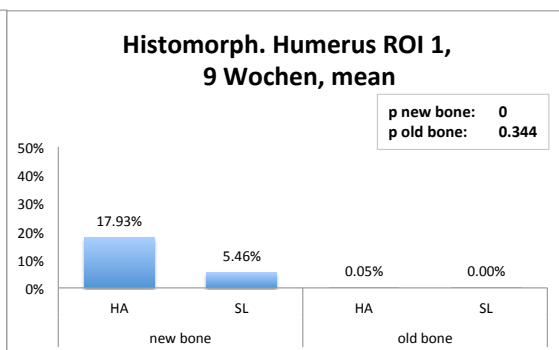


Abb. 34: Histomorphologieresultate Humerus ROI 1, 9 Wo. neuer Knochen, alter Knochen

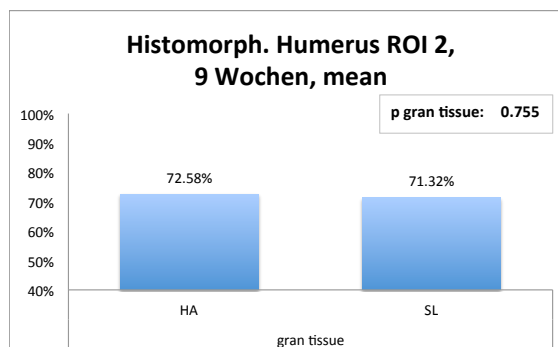


Abb. 35: Histomorphologieresultate Humerus ROI 2, 9 Wo. Bindegewebe

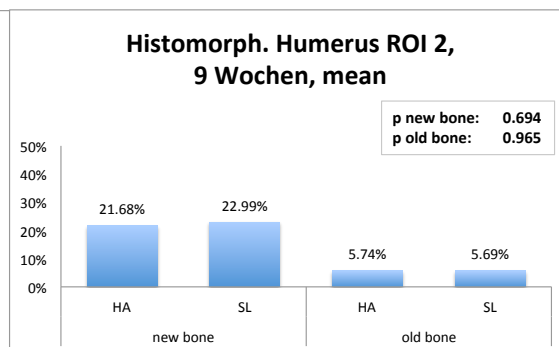


Abb. 36: Histomorphologieresultate Humerus ROI 2, 9 Wo. neuer Knochen, alter Knochen

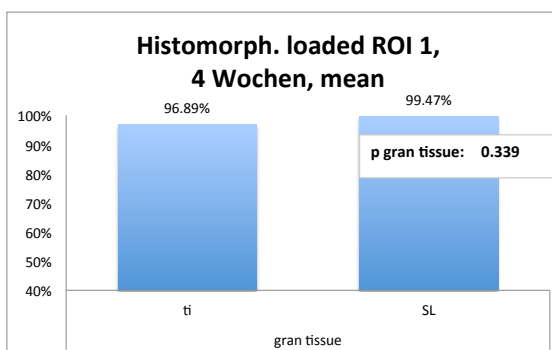


Abb. 37: Histomorphologieresultate loaded ROI1, 4 Wochen Bindegebe

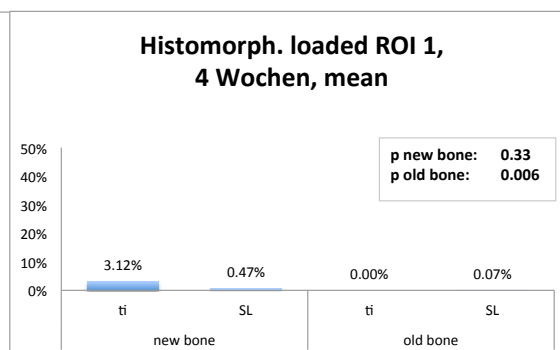


Abb. 38: Histomorphologieresultate loaded ROI1, 4 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

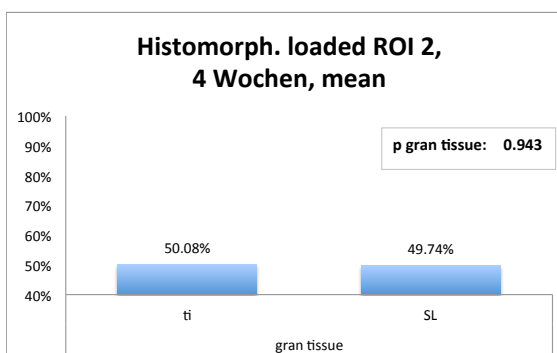


Abb. 39: Histomorphologieresultate loaded ROI 2, 4 Wochen Bindegebe

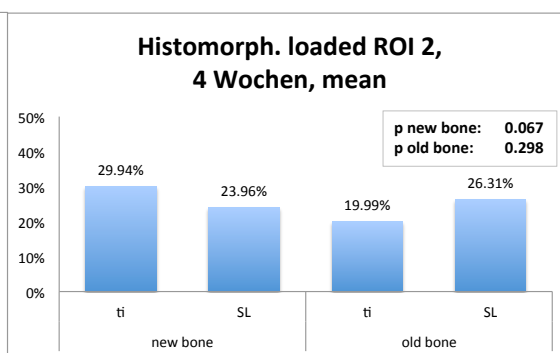


Abb. 40: Histomorphologieresultate loaded ROI2, 4 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

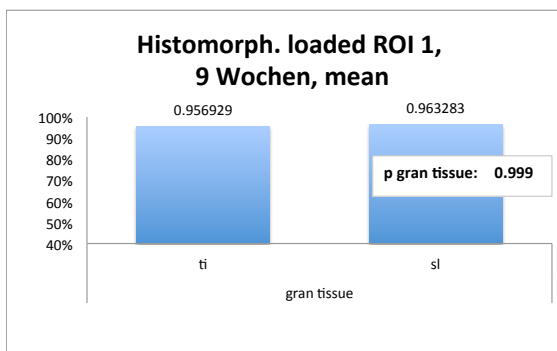


Abb. 41: Histomorphologieresultate loaded ROI 1, 9 Wochen Bindegebe

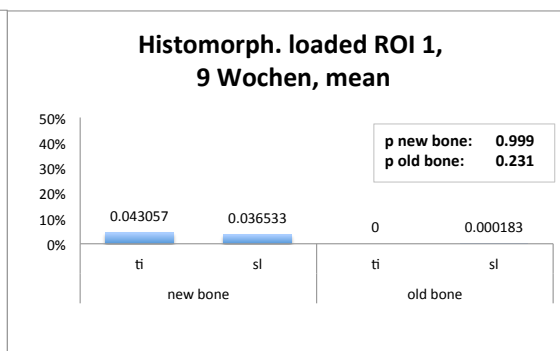


Abb. 42: Histomorphologieresultate loaded ROI1, 9 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

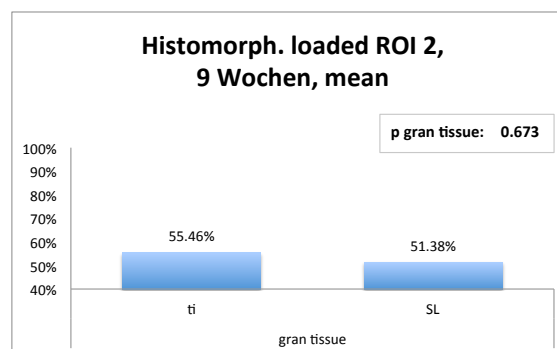


Abb. 43: Histomorphologieresultate loaded ROI 2, 9 Wochen Bindegebe

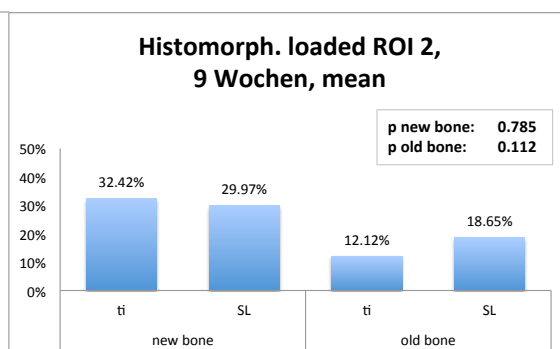


Abb. 44: Histomorphologieresultate loaded ROI2, 9 Wochen neuer Knochen, alter Knochen

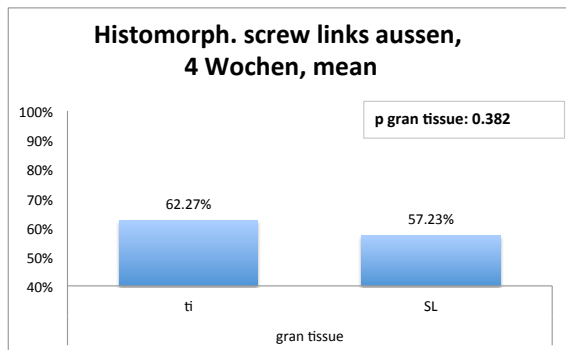


Abb. 45: Histomorphologieresultate screw links aussen, 4 Wochen, Bindegewebe

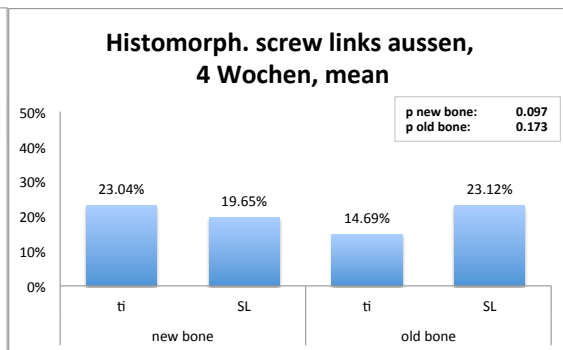


Abb. 46: Histomorphologieresultate screw links aussen, 4 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

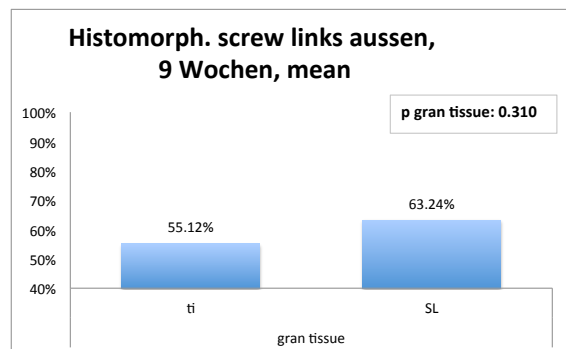


Abb. 47: Histomorphologieresultate screw links aussen, 9 Wochen, Bindegewebe

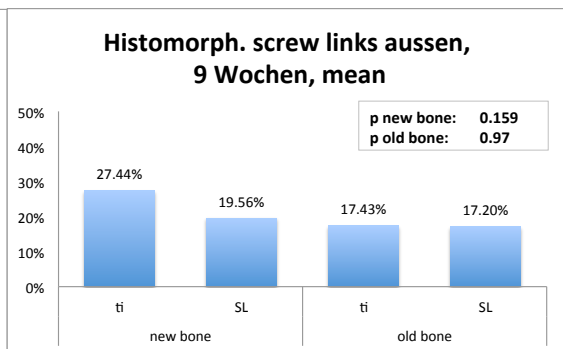


Abb. 48: Histomorphologieresultate screw links aussen, 9 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

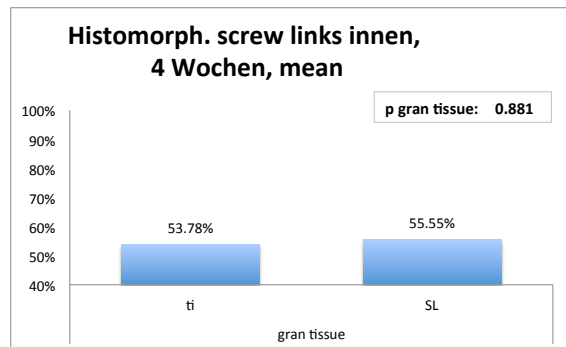


Abb. 49: Histomorphologieresultate screw links innen, 4 Wochen, Bindegewebe

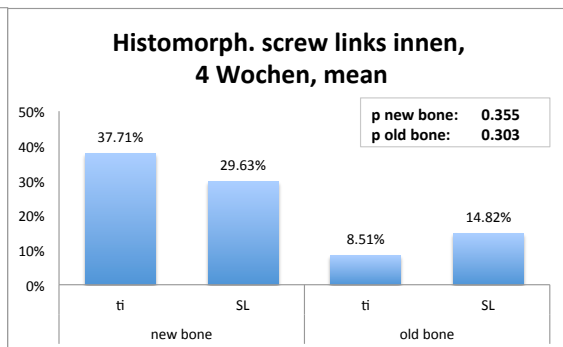


Abb. 50: Histomorphologieresultate screw links innen, 4 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

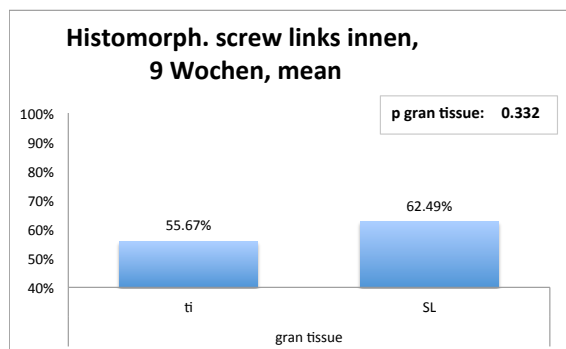


Abb. 51: Histomorphologieresultate screw links innen, 9 Wochen, Bindegewebe

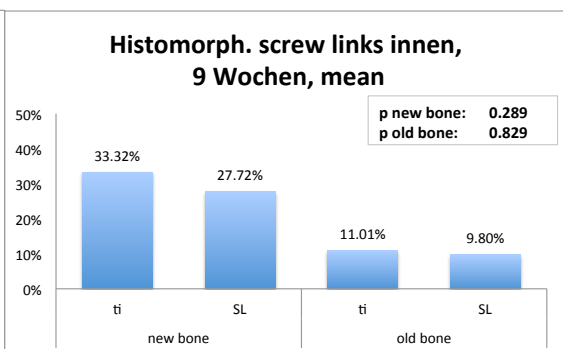


Abb. 52: Histomorphologieresultate screw links innen, 9 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

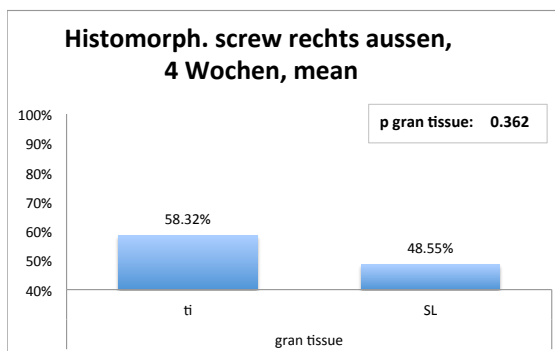


Abb. 53: Histomorphologieresultate screw rechts aussen, 4 Wochen, Bindegewebe

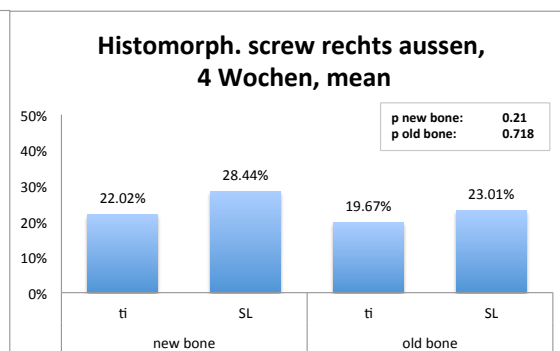


Abb. 54: Histomorphologieresultate screw rechts aussen, 4 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

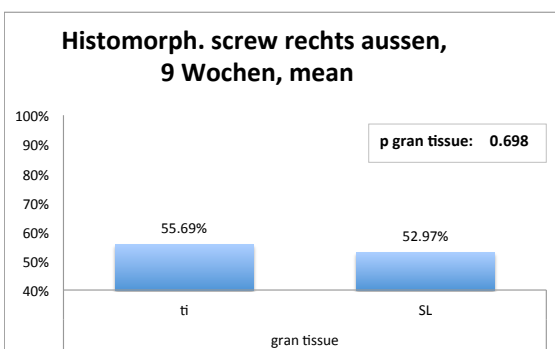


Abb. 55: Histomorphologieresultate screw rechts aussen, 9 Wochen, Bindegewebe

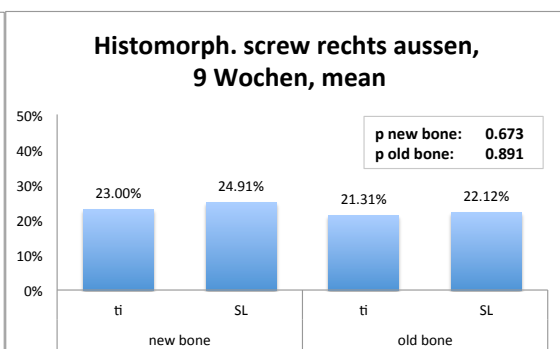


Abb. 56: Histomorphologieresultate screw rechts aussen, 9 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

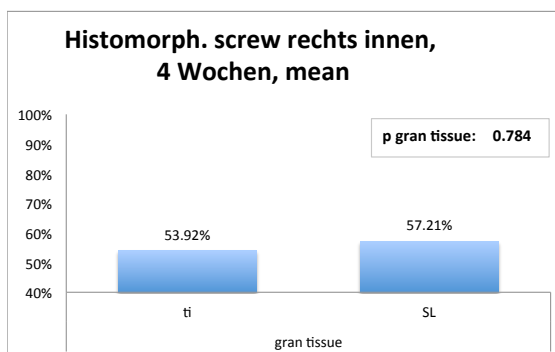


Abb. 57: Histomorphologieresultate screw rechts innen, 4 Wochen, Bindegewebe

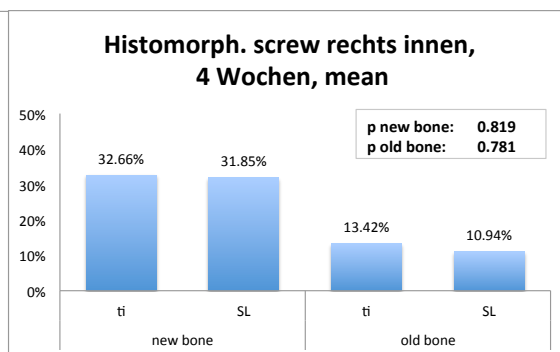


Abb. 58: Histomorphologieresultate screw rechts innen, 4 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

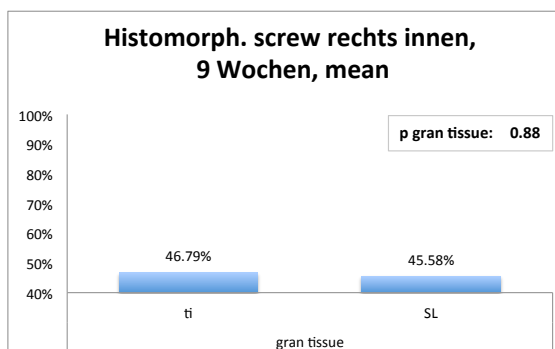


Abb. 59: Histomorphologieresultate screw rechts innen, 9 Wochen, Bindegewebe

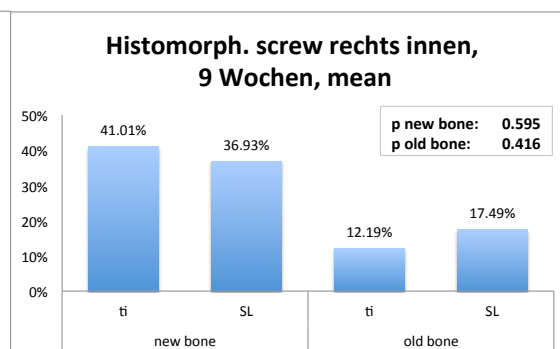


Abb. 60: Histomorphologieresultate screw rechts innen, 9 Wochen, neuer Knochen, alter Knochen

### 9.2.3 Bone-implant-contact-Resultate

Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte

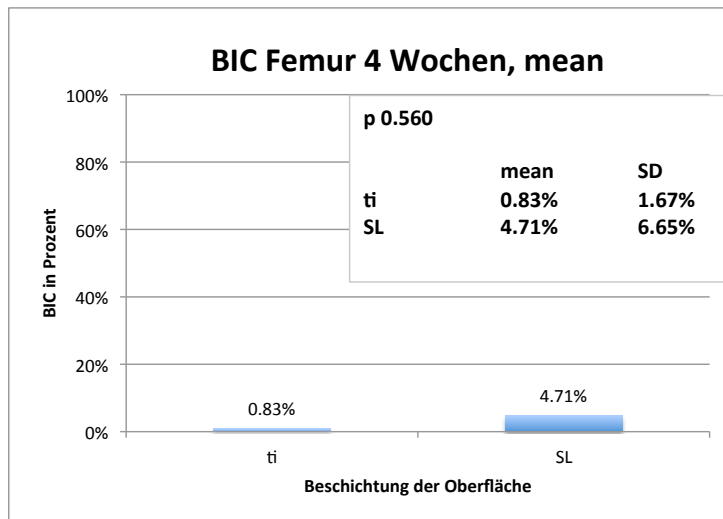


Abb. 61: Resultate bic Femur 4 Wochen

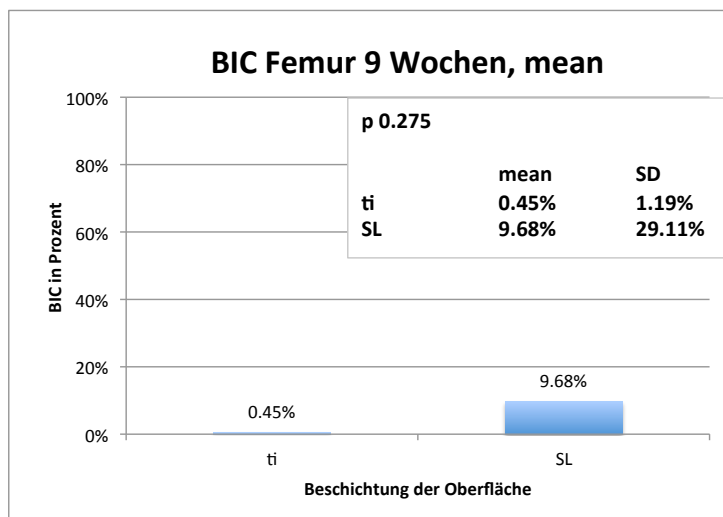


Abb. 62: Resultate bic Femur 9 Wochen

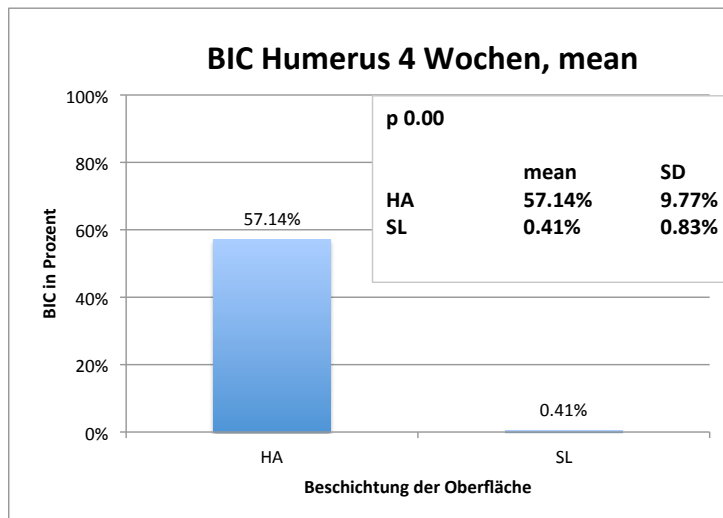


Abb. 63: Resultate bic Humerus 4 Wochen

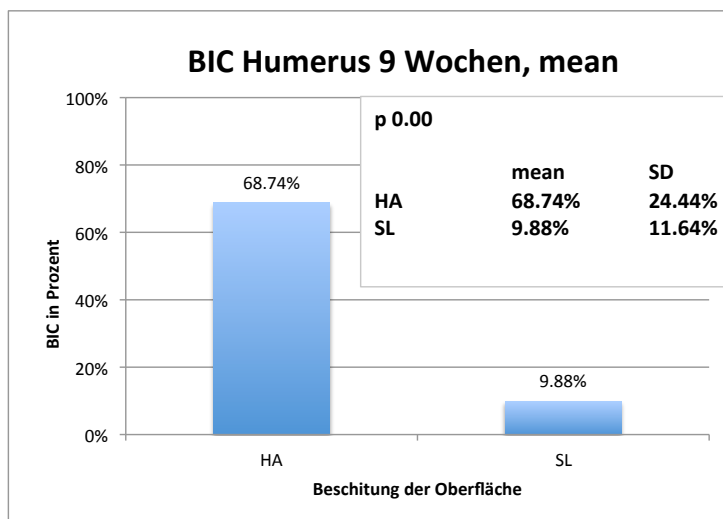


Abb. 64: Resultate bic Humerus 9 Wochen

Für die Tabelle BIC loaded 4 Wochen wurde keine Graphik erstellt.

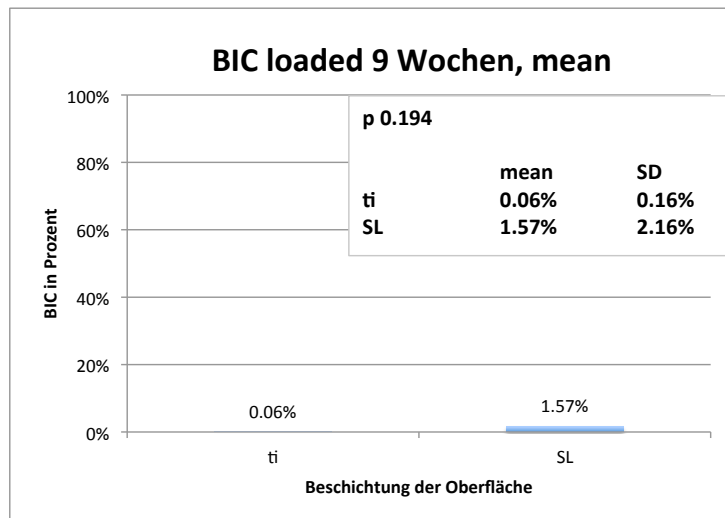


Abb. 65: Resultate bic loaded 9 Wochen

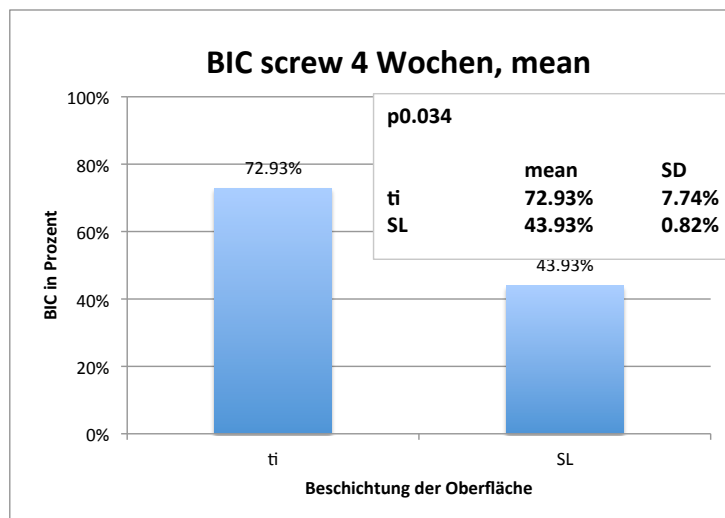


Abb. 66: Resultate bic screw 4 Wochen

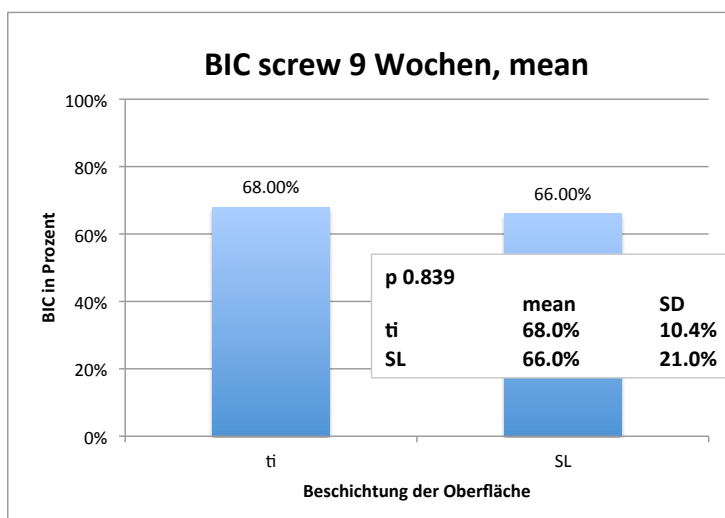


Abb. 67: Resultate bic screw 9 Wochen



## Danksagung

Ich danke **Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg** für die Aufnahme in das wissenschaftliche Team der Musculoskeletal Research Unit,

die Überlassung des Themas sowie die fachliche Anleitung dieser Arbeit.

Ich schätze sie beruflich wie privat und bin dankbar für all das, was ich von ihr lernen durfte.

Ich danke **Dr. med. vet. Katja Nuss** für die Betreuung dieser Arbeit und für ihren Rat sowohl im Beruflichen als im Persönlichen.

Ich danke **Prof. Dr. Stephen Ferguson** für die Übernahme des Korreferats.

Ich danke **Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst** für die Überlassung des Themas und die Aufnahme in das Departement für Pferde.

I thank **Dr. Björn-Owe Aronsson, Sabrina Buchini** and **Richard Curno** of NBMolecules® for entrusting the MSRU with this project.

I thank **Prof. Dr. Kjeld Søballe** And **Dr. Jorgen Baas** of the Department of Clinical Medicine, Ortopædkirurgisk, University of Aarhus for performing the surgical procedures and the cooperation.

Ich danke meinen Mitdoktoranden/innen aus der MSRU, **Francis Pusch, Henning Richter, Henriette Lapczynya, Oliver Gehrig, Anke Schulze-Grotthoff, Ansgar Solecki, Valentin Reichle, Ramon Bucher, Anika Drechsler, Mario Benn, Maren Stempel-Estelmann, Nadja Wolfer, Jola Plihal** und besonders **Lena Müller mit Paco, Lea Gegner** und **Svende Pfundstein**.

Ich danke weiteren Kollegen aus der MSRU und am Tierspital,

**Dr. Karina Klein** mit Sunny, Luna und Hailey, **Dr. Sabine Koch, Dr. Agnieszka Karol, Dr. Stefan Stübinger, Dr. Michèle Siedler** mit Yara, **Dr. Flurina Clement-Frey, Dr. Silke Mark** sowie den Anästhesisten von VAS **Dr. Isabelle Iff** und **Dr. Peter Kronen** mit Marie. Besonderer Dank geht an **Karina** für Ihre hilfsbereite Unterstützung.

---

## Danksagung

---

Ich danke den Laborantinnen **Ladina Ettinger-Ferguson**, **Käthi Kämpf** mit Peppi, **Kati Zlinsky** und **Sabina Wunderlin**, sowie den Sekretärinnen **Nicole Kramer** und **Gaby Schmid**.

Ich danke **Rainer Egle** für seine frühmorgendliche Hilfe beim Erstellen des Booklets.

Ich danke dem OP-Personal **Rene Kissling**, **Jasmin Nauer** und **Michi Bless**, den Pfleger/innen **Silvana Resegatti** und **Werner Holder**, den Schlachtern **Paul Müller** und **Peter Benziger**, sowie **Katrin Süss** und **Urs Müller** vom Veterinäranatomischen Institut.

Mein Dank gilt weiteren **Tierpflegern** der Pferde- und Rinderklinik, den **Fahrern** der Tiertransporte und dem **Reinigungspersonal**.

Ich danke **Prof. Dr. Hans Geyer** für die Unterstützung im histologischen Labor.

Ich danke **Gottfried und Rösli**, **Markus** und **Dorothea Knüsel** für die Zusammenarbeit und den allzeit herzlichen Empfang auf dem Staffelegg-Hof.

Ich danke **Patrick Köpfli** vom Institut für Biomechanik der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich für die Durchführung der Push-Out-Tests.

Ich danke **Dr. Oliver Salesov** und **Dr. Elena Salesov**, ohne die ich die MSRU nicht hätte kennengelernt.

I want to thank **Dr. Irem Gul Sancak and her wonderful family** for the time we had together in Zurich and for being my friends. I am grateful to have met you.

Ich danke meinen **Freunden** und meiner **Familie** für ihre Liebe und Unterstützung.

Ik bedank mijn **vrienden** en **familie** voor hun liefde en steun.

Ik bedank de heren **Jaap Dorland** en **Hans Schouten** voor mijn kantoor in hun tuin in de kapberg.

Ihres Wertes bewusst gedenke ich der **17 Tiere** dieser Studie.

Ich danke **Gott** für die Einblicke, die er uns mit der Forschung in die Wunder seiner Schöpfung gewährt.

---

### Lebenslauf

Name: Julia Maria Freudenhammer

Geburtsdatum: 05. 10. 1983

Geburtsort: Eckernförde, Deutschland

Nationalität: deutsch

Heimatort: Jevenstedt, Deutschland

2011- 2014                      Doktoratsstudium an der Universität Zürich  
Anstellung an der Vetsuisse-Fakultät, Departement für  
Pferde, Musculoskeletal Research Unit unter der Leitung  
von Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg

2011                              Staatsexamen Tiermedizin

2005-2011                      Studium der Veterinärmedizin an der Stiftung  
Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover,  
Deutschland